

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Evaluación de la colonoscopia como método de
cribado de cáncer colorrectal en población de
riesgo aumentado-alto**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Carmen Poves Francés

DIRECTORES

Manuel Díaz-Rubio García
Enrique Rey Díaz-Rubio

Madrid, 2017

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a los Profesores D. Manuel Díaz-Rubio García y D. Enrique Rey Díaz-Rubio su apoyo constante e incondicional en la realización de este trabajo.

Así mismo quiero agradecer al Dr. Juan Andrés Ramírez Armengol por ser el impulsor del programa de cribado de CCR en población de alto riesgo en el Hospital Clínico San Carlos. Sin su férrea determinación y convicción, no se podría haber llevado a cabo este trabajo.

A todos los miembros del servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico San Carlos: médicos, enfermeras, auxiliares de enfermería y administrativos por sus enseñanzas y su apoyo.

A mi familia. Ojalá estuvierais todos aquí hoy.

A Gabriel, Gabi e Irene.

	PAG
1. RESUMEN - - - - -	15
2. INTRODUCCION - - - - -	27
2.1 CONCEPTO - - - - -	28
2.2. EPIDEMIOLOGÍA. DATOS GLOBALES - - - - -	41
2.2.1. Incidencia - - - - -	41
2.2.2. Mortalidad - - - - -	43
2.3. EPIDEMIOLOGÍA. EUROPA - - - - -	45
2.4. EPIDEMIOLOGÍA. ESPAÑA - - - - -	48
2.4.1. Incidencia del cáncer en España - - - - -	48
2.4.2. Mortalidad por cáncer en España - - - - -	51
2.4.3. Mortalidad por CCR en España - - - - -	51
2.5. EPIDEMIOLOGÍA. COMUNIDAD DE MADRID - - - - -	52
2.6. ALTAS Y ESTANCIAS HOSPITALARIAS POR CCR - - - - -	54
2.7 PRONÓSTICO - - - - -	55
2.8. CLASIFICACION POBLACIONAL DE RIESGO DE CCR - - - -	56
2.9. PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CCR - - - - -	63

**EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE
CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO**

2.9.1. Edad y sexo - - - - -	64
2.9.2. Dieta y nutrientes - - - - -	64
2.9.3. Obesidad - - - - -	70
2.9.4. Tabaco - - - - -	71
2.9.5. Alcohol - - - - -	71
2.9.6. Quimioprevención - - - - -	72
2.9.7. Estatinas - - - - -	72
2.10 PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CCR - - - - -	75
2.10.1. Cribado de CCR en población de riesgo intermedio - - - - -	76
2.10.2. Cribado de CCR en población de riesgo aumentado/alto - - - - -	81
2.10.3. Otros aspectos relacionados con el cribado de CCR - - - - -	82
3. HIPÓTESIS - - - - -	86
4. OBJETIVOS - - - - -	87
5. MATERIAL Y MÉTODOS - - - - -	90
5.1 MATERIAL - - - - -	91
5.1.1. Ámbito de actuación - - - - -	91
5.1.2 .Periodo de inclusión y seguimiento- - - - -	91
5.1.3. Criterios de inclusión- - - - -	91
5.1.4. Criterios de exclusión permanente- - - - -	92

5.1.5 Grupos de estudio - - - - -	93
5.1.6. Instrumentos - - - - -	93
5.2. MÉTODOS - - - - -	97
5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO - - - - -	103
6. RESULTADOS - - - - -	106
6.1 CALIDAD DE LA COLONOSCOPIA- - - - -	107
6.2 DESCRIPCION DE LA MUESTRA EN EL GRUPO 1 - - - - -	109
6.3 DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES ENDOSCÓPICAS EN LOS GRUPOS 1 Y 2 - - - - -	115
6.3.1. Distribución de las lesiones polipoideas en el grupo 1 - - - - -	115
6.3.2. Distribución de adenomas avanzados y CCR en el grupo 1 - - - - -	120
6.3.3. Distribución de lesiones en función de los antecedentes familiares de CCR en el grupo 1 - - - - -	121
6.3.4 Descripción de las lesiones polipoideas extirpadas en el grupo 1 - -	125
6.3.5 Descripción de los CCR detectadas en el grupo 1 - - - - -	128
6.3.6 Distribución y descripción de las lesiones en el grupo 2 - - - - -	129
6.4 DESCRIPCIÓN DEL SEGUIMIENTO EN EL GRUPO 1 - - - - -	132
6.4.1 Descripción en el seguimiento a los 5 años - - - - -	134
6.4.2 Descripción en el seguimiento a 8 años - - - - -	136

7. DISCUSIÓN	139
8. CONCLUSIONES	162
8. BIBLIOGRAFÍA	165

ÍNDICE DE TABLAS	PAG
Tabla 1: Síntomas o signos de sospecha de CCR - - - - -	31
Tabla 2: Estadíos de CCR - - - - -	37
Tabla 3: Número de casos nuevos de cáncer según sexo en el año 2012 - - - - -	42
Tabla 4: Número estimado de fallecimientos por cáncer en el mundo en hombres y mujeres en 2012 - - - - -	43
Tabla 5: Incidencia de los distintos tipos de cáncer en España - - - - -	48
Tabla 6: Evolución de la mortalidad en la Comunidad de Madrid (2007-2013) - - - - -	53
Tabla 7: Número de altas y estancias hospitalarias por CCR en la Comunidad de Madrid en el periodo 2003-2013 - - - - -	54
Tabla 8: Riesgo y factores protectores de CCR - - - - -	63
Tabla 9: Criterios de la colonoscopia de calidad - - - - -	94
Tabla 10: Edad media muestral según criterios de CCR hereditario - - -	114
Tabla 11: Distribución muestral de las lesiones endoscópicas - - - - -	118

Tabla 12: Distribución de adenomas avanzados según sexo - - - - - **120**

Tabla 13: Distribución de las lesiones endoscópicas según los
antecedentes familiares - - - - - **123**

Tabla 14: Distribución de las lesiones según los criterios de CCR
hereditario - - - - - **123**

Tabla 15: Frecuencia de adenomas avanzados y cáncer colorrectal
según numero de familiares de primer grado - - - - - **124**

Tabla 16: Frecuencia de adenoma avanzados y cáncer colorrectal
según los criterios de CCR hereditario - - - - - **124**

Tabla 17: Frecuencia de adenoma avanzado y cáncer colorrectal en
función de la edad del familiar de primer grado afecto - - - - - **125**

Tabla 18: Distribución de los pólipos ajustada por tamaño y edad - - - - - **126**

Tabla 19: Distribución de los adenomas avanzados ajustada por sexo - - **130**

Tabla 20: Distribución de las neoplasias ajustada por sexo - - - - - **130**

Tabla 21: Distribución de los hallazgos endoscópicos a los 5 años - - - - **135**

Tabla 22: Distribución de los hallazgos endoscópicos a los 8 años - - - - **137**

INDICE DE FIGURAS	PAG
Figura 1: Distribución anatómica del CCR - - - - -	29
Figura 2: Secuencia adenoma carcinoma. - - - - -	32
Figura 3: Estadificación del CCR - - - - -	37
Figura 4: Incidencia y mortalidad del CCR según el sexo y las zonas geográficas del mundo - - - - -	44
Figura 5: Tasas de incidencia estandarizadas por edad, sexo, área geográfica y país en Europa 2012. - - - - -	46
Figura 6: Tasas de mortalidad estandarizadas por edad, sexo, área geográfica y país en Europa 2012) - - - - -	47
Figura 7 y 8: Casos nuevos de CCR en España, en ambos sexos, previstos para el año 2015.-- - - - -	50
Figura 9: Clasificación de los distintos tipos de CCR - - - - -	56
Figura 10: Mecanismos inflamatorios relacionados con la dieta, estilos de vida y medicación, implicados en el desarrollo de CCR.- - - - -	74
Figura 11: Secuencia adenoma carcinoma - - - - -	76

Figura 12: Distribución de la población por sexo - - - - -	109
Figura 13: Distribución de la muestra por edad (años) - - - - -	110
Figura 14: Distribución según el número de familiares afectados de CCR -	111
Figura 15: Distribución según la edad del familiar de primer grado - - - - -	113
Figura 16: Distribución según cumplimiento de criterios de CCR	
hereditario - - - - -	106
Figura 17: Distribución de los pólipos según sexo - - - - -	115
Figura 18: - Distribución de la muestra según el número de pólipos	
extirpados - - - - -	116
Figura 19: Distribución por edad media y número de pólipos - - - - -	116
Figura 20: Distribución de los pólipos según su morfología - - - - -	117
Figura 21: Distribución de la muestra según la histología del pólipo - -	119
Figura 22: Distribución según el tipo de pólipo extirpado - - - - -	119
Figura 23: Porcentaje de individuos con adenoma avanzado - - - - -	120
Figura 24: Porcentaje de individuos con CCR - - - - -	121
Figura 25: Distribución de los pólipos según su tamaño - - - - -	125
Figura 26: Distribución de los pólipos según su histología - - - - -	126
Figura 27: Distribución de los adenomas según el subtipo histológico - -	127

Figura 28: Distribución de los pólipos según su localización - - - - - **127**

Figura 29: Distribución de las neoplasias colorrectales según
estadiaje TNM en el grupo 1 - - - - - **129**

Figura 30: Distribución de las neoplasias según estadiaje TNM
en el grupo 2 - - - - - **131**

Figura 31: Flujograma de reclutamiento y seguimiento de los
sujetos participantes en el programa de cribado - - - - - **133**

Figura 32: Distribución de los hallazgos endoscópicos en el
seguimiento a 5 años - - - - - **135**

Figura 33: Distribución de la lesiones según el tipo histológico a los
8 años - - - - - **135**

DEFINICIÓN DE TERMINOS RELACIONADOS CON EL ESTUDIO

- **Colonoscopia incompleta:** aquella en la que no se consigue visualizar el polo cecal. Ante esta eventualidad se solicita colonografía TC.
- **Preparación intestinal deficiente:** aquella en la que no se consigue visualizar más del 90% de la mucosa colorrectal por mala preparación colónica. En estos casos, se indica repetir el estudio con preparación más intensa,
- **Pólipo no neoplásico:** son los pólipos hiperplásicos, hamartomatosos o inflamatorios.
- **Adenoma no avanzado:** adenomas <1 cm. que no tienen displasia de alto grado ni componente vellosos.
- **Adenoma avanzado:** adenomas con tamaño >1cm, con componente vellosos (>25%) o displasia de alto grado. (antiguamente denominado “carcinoma in situ”).
- **Adenoma de alto riesgo:** comprende los adenomas avanzados o adenomas no avanzados en un número igual o superior a 3.
- **Adenoma de bajo riesgo:** adenomas no avanzados en un número igual o inferior a 2.
- **Cáncer colorrectal no invasivo:** carcinoma colorrectal sin invasión de la submucosa (estadio 0 de la clasificación TNM). Comprende el carcinoma intramucoso y el carcinoma intraepitelial.

- **Cáncer colorrectal invasivo:** carcinoma colorrectal con invasión de la submucosa, como mínimo (estadios I, II, III y IV de la clasificación TNM).
- **Pólipo malignizado:** adenoma con un área de carcinoma con invasión de la submucosa (pT1N0M0).
- **Poliposis múltiple:** presencia de > 10 pólipos. Según el tipo histológico puede ser: adenomatosa, hamartomatosa, hiperplásica/serrada o mixta.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CCR: Cáncer colorrectal

AA: Adenoma avanzado

ABG: Adenoma de bajo grado

FPG: Familiar de primer grado

FSG: Familiar de segundo grado

FTG: Familiar de tercer grado

TNM: Clasificación TNM de tumores malignos

MUTYH: mutación en el gen MYH

SOHi: detección de sangre oculta en heces por método inmunológico

AEG-Semfyc-Cochrane: Asociación española de gastroenterología-
Sociedad española de medicina familiar y comunitaria- Asociación
Iberoamericana Cochrane.

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

ACS: American Cancer Society

CAR: consulta de alto riesgo

ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy

ASGE: American Society for Gastrointestinal Endoscopy

RESUMEN

1. RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los problemas de salud más importantes en la actualidad debido a su elevada incidencia y mortalidad y al consiguiente consumo de recursos sanitarios. La mayoría de los CCR se consideran esporádicos y aparecen en individuos sin ningún antecedente familiar ni personal de neoplasias colorrectales; alrededor del 5% corresponden a formas hereditarias, ya sean síndromes polipósicos o no polipósicos y el 20-25% restante presenta una agregación familiar sin que se haya identificado un componente hereditario bien establecido (CCR familiar).

La determinación del riesgo individual de desarrollar un CCR es fundamental para establecer una estrategia adecuada de cribado. Según la edad, antecedentes personales y familiares se distinguen cuatro grandes grupos de riesgo: a) población de riesgo bajo (Individuos menores de 50 años sin antecedentes personales ni familiares de adenomas colorrectales, pólipos serrados o CCR); b) población de riesgo intermedio (individuos asintomáticos mayores de 50 años, sin antecedentes personales ni familiares de adenomas colorrectales, pólipos serrados o CCR); c) población de riesgo elevado (individuos con antecedentes personales de adenomas y/o pólipos serrados colorrectales, enfermedad inflamatoria intestinal, o cáncer colorrectal, o bien antecedentes familiares de cáncer colorrectal sin criterios clínicos ni moleculares de síndromes hereditarios), y d) población de alto riesgo (familias

con síndromes hereditarios en los que se han identificado los genes relacionados),

La población de riesgo aumentado/alto presenta mayor frecuencia de adenomas, adenomas avanzados y cáncer colorrectal, comparado con el grupo de población de riesgo medio, por lo que es obligado implantar programas de cribado y vigilancia primordialmente mediante técnicas endoscópicas. La colonoscopia es la técnica de elección en dichos programas ya que permite diagnosticar los pólipos, que consituyen las lesiones precursoras tumorales, y su extirpación mediante polipectomía endoscópica. La detección de las lesiones polipoideas y la polipectomía endoscópica han demostrado ser eficaces como métodos de prevención del cáncer colorrectal, disminuyendo su incidencia y su mortalidad. Así mismo el diagnóstico de tumores colorrectales en estadio precoz, asintomático, comporta en la mayoría de los casos pronóstico mucho más favorable y una mayor supervivencia.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son: 1. Estratificar el riesgo en un grupo de población asintomática que cumple criterios clínicos de riesgo elevado/alto de padecer CCR, según los antecedentes familiares de la enfermedad. 2. Establecer un programa de cribado mediante colonoscopia en dicho grupo de población. 3. Detectar y extirpar mediante polipectomía endoscópica todas las lesiones colónicas subsidiarias y definir el grado de los

adenomas, 4. Evaluar la tasa de detección de neoplasias colorrectales en dicho grupo poblacional 5. Analizar los hallazgos endoscópicos e indicar las pautas de vigilancia adecuada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal descriptivo de base poblacional en la que la información se recoge a través de una entrevista clínica y la realización de una colonoscopia de cribado en los individuos seleccionados. Se evalúan los hallazgos endoscópicos, la calidad de la prueba endoscópica, la idoneidad de la misma como técnica de cribado, el seguimiento posterior de la población objeto del estudio a los 5 y 8 años y la implantación de una consulta de alto riesgo (CAR) de cáncer colorrectal. La población incluida pertenece a la Comunidad Autónoma de Madrid, con antecedentes familiares de primer y/o segundo grado de CCR, asintomática y mayor de 50 años o con una edad 10 años menor que la del familiar más joven diagnosticado del tumor.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Las variables cuantitativas que siguen una distribución normal se resumen con la media y desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas que no se ajustan a dicha distribución se presentan con la mediana y el rango intercuartílico (RIC). La relación entre variables cualitativas se evalúa mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson (prueba exacta de Fisher en tablas de 2x2), en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Para la evaluación de hipótesis

de tendencia lineal de las proporciones se aplicó el test de chi-cuadrado de tendencia lineal. La comparación de variables cuantitativas entre dos grupos independientes se realizó mediante la prueba T de Student. Para la comparación de más de dos grupos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA).

RESULTADOS

Se realiza colonoscopia a 1129 individuos de un total de 1427 sujetos incluidos inicialmente en el programa de cribado. Se excluyen del estudio 298 sujetos por no cumplir los criterios de inclusión, aunque también se realiza colonoscopia a 185 individuos que presentan sintomatología sugerente de origen colónico.

De los 1129 individuos estudiados, 325 individuos (28.8%) presentan adenomas, 85 (7,5%) adenomas avanzados y 4 (0,4%) son diagnosticados de cáncer colorrectal. La frecuencia de adenomas es mayor en hombres que en mujeres (37,6% frente a 22,9%) al igual que la tasa de adenomas avanzados (10,2% frente a 5,85) con significación estadística en ambos casos. Además, se observa que el número de adenomas y de adenomas avanzados es mayor conforme aumenta la edad del individuo y con mayor incidencia a partir de los 50 años, apreciándose en este caso también diferencias estadísticamente significativas. No se observan diferencias en la frecuencia de lesiones endoscópicas diagnosticadas en función del número de familiares de primer

grado afectos, de la edad de los mismos en el momento del diagnostico ni del cumplimiento de los criterios clínicos de CCR hereditario.

La tasa de complicaciones de la colonoscopia es baja (0.8/1000 colonoscopias) y atribuible a una hemorragia postpolipectomía. La técnica endoscópica ha cumplido criterios de calidad. Del número inicial de individuos (1129), el 45,92% (541 sujetos) mantienen vigilancia periódica en la consulta de alto riesgo de cáncer colorrectal (CAR) del Servicio de Aparato Digestivo creada a tal efecto.

CONCLUSIONES

La colonoscopia como técnica de cribado en población de riesgo aumento/alto de CCR, realizada con criterios de calidad, permite detectar un número significativo de adenomas y carcinomas. Ello puede suponer una disminución en la incidencia y la mortalidad por CCR de estos individuos. La tasa de detección de adenomas avanzados es mayor en la población de riesgo aumentado/alto comparada con la observada en la población de riesgo medio. El sexo masculino y el aumento de la edad son factores significativos en el incremento de la tasa de detección de adenomas y de adenomas avanzados. La mayoría de los pólipos extirpados son menores de 10 mm, aunque el tamaño aumenta de forma significativa cuanto mayor es la edad del individuo. La mayoría los individuos con pólipos presentan adenomas tubulares únicos. La calidad de las colonoscopias realizadas se ajusta a los parámetros exigidos

en los programas de cribado. La tasa de complicaciones ha sido baja y relacionada con el principal factor de riesgo de las mismas que es la polipectomía. No se han encontrado diferencias significativas en la distribución de los adenomas avanzados ni de CCR en relación con distintas características de los familiares afectos de tumor. Se ha diagnosticado un reducido número de CCR lo cual no permite realizar estudios comparativos. El programa de cribado ha identificado un número considerable de personas con criterios clínicos familiares de CCR hereditario (Bethesda/Ámsterdam). En este grupo de individuos se ha observado una edad media menor que en el resto de la población que no los cumple apreciándose significación estadística. Estos individuos deben seguir unas pautas de vigilancia concretas en unidades específicas, -consultas de alto riesgo (CAR)-, por su elevada predisposición para desarrollar adenomas avanzados y cáncer colorrectal. Casi el 50% de la población incluida en el estudio ha mantenido seguimiento en la CAR a los 5 y 8 años del inicio del programa.

SUMMARY

Colorectal cancer (CRC) is one of the most important health problems today because of its high incidence and mortality and the consequent use of health resources. Most of the RACs are considered sporadic and occur in individuals with no family or personal history of colorectal neoplasms; about 5% are hereditary forms, whether or not polyposis polyposis syndromes and the remaining 20-25% has a familial aggregation without having identified a hereditary component well established (familial CRC). The determination of the individual risk of developing CRC is essential to establish an appropriate screening strategy. By age, personal and family history four main risk groups are distinguished: a) low-risk population (individuals under 50 years with no personal or family history of colorectal adenomas, serrated polyps or CRC); b) intermediate-risk population (asymptomatic individuals over 50 years with no personal or family history of colorectal adenomas, serrated polyps or CRC); c) high-risk population (individuals with a history of adenomas and / or serrated colorectal polyps, inflammatory bowel disease, or colorectal cancer or family history of colorectal cancer either no clinical or molecular criteria inherited syndromes), and d) high population risk (families with hereditary syndromes in which related genes have been identified), The population increased / high risk presented higher frequency of adenomas, advanced adenomas and colorectal cancer compared with the group of medium-risk population, so it is obliged to implement screening and surveillance programs primarily through endoscopic

techniques. Colonoscopy is the procedure of choice in these programs because it allows diagnose polyps, which are tumor precursor lesions, and their removal by endoscopic polypectomy. The detection of polypoid lesions and endoscopic polypectomy have proven effective as methods of preventing colorectal cancer, reducing the incidence and mortality. Likewise the diagnosis of colorectal tumors early, asymptomatic stage, behaves in most cases much more favorable prognosis and a higher survival.

OBJECTIVES

The aims of this work are: 1. stratify risk in a group of asymptomatic population that meets clinical criteria for high / high risk CRC as family history of the disease. 2. Establish a program of screening colonoscopy in this population group. 3. Detect and removed by endoscopic polypectomy all subsidiaries colonic lesions and define the extent of the adenomas, 4. Evaluate the detection rate of colorectal neoplasms in this population group 5. Analyze the endoscopic findings and indicate adequate surveillance guidelines.

MATERIAL AND METHODS

It is a descriptive cross-sectional population-based study in which the information is collected through a clinical interview and a colonoscopy screening in selected individuals. Endoscopic findings are evaluated, the quality of endoscopic test the suitability of it as a screening technique, the subsequent monitoring of the population surveyed at 5 and 8 years and the establishment of a consultation at high risk (CAR) colorectal cancer. The population included

belongs to the Autonomous Community of Madrid, with a family history of first and / or second degree of CCR, asymptomatic and over 50 years or age 10 years younger than the youngest family member diagnosed tumor. The qualitative variables are presented with their distribution of absolute and relative frequencies (percentages). The quantitative variables that follow a normal distribution are summarized as mean and standard deviation (SD). Quantitative variables that do not fit this distribution are presented with median and interquartile range (IQR). The relationship between qualitative variables were evaluated using the chi-square test (Fisher's exact test for 2x2 tables) in the event that more than 25% of expected were under 5. For hypothesis testing linear trend of proportions the Chi-square test for linear trend was used. The comparison of quantitative variables between two independent groups was performed using Student's t-test. Analysis of variance (ANOVA) was used for comparing more than two groups.

RESULTS

Colonoscopy is performed to 1129 individuals a total of 1427 subjects initially included in the screening program. Excluded from the study 298 subjects for not meeting the inclusion criteria, but colonoscopy is also made to 185 individuals with symptoms suggestive of colonic origin. Of the 1129 patients studied, 325 individuals (28.8%) had adenomas, 85 (7.5%) advanced adenomas and 4 (0.4%) were diagnosed with colorectal cancer. The frequency of adenomas is higher in men than in women (37.6% vs. 22.9%) as well as the rate of advanced adenomas (10.2% vs. 5.85) with statistical significance in both cases. In

addition, it is noted that the number of adenomas and advanced adenomas is greater with increasing age of the individual and with higher incidence from age 50, appreciating in this case also statistically significant differences. No differences were observed in the frequency of endoscopic lesions diagnosed based on the number of first-affectations degree, the same age at the time of diagnosis, or the compliance of clinical criteria of hereditary CRC. The complication rate of colonoscopy is low (0.8 / 1000 colonoscopies) and attributable to a polypectomy bleeding. The endoscopic technique has met quality standards. The initial number of individuals (1129), the 45.92% (541 subjects) maintain regular surveillance in consulting high risk of colorectal cancer (CAR) of the Department of Gastroenterology created for this purpose.

CONCLUSIONS

The colonoscopy as a screening at-risk population increase / high CRC, made with quality criteria to detect a significant number of adenomas and carcinomas. This may involve a reduction in the incidence and mortality from CRC of these individuals. The detection rate of advanced adenomas is higher in the population increased / high risk compared with that observed in the average-risk population. The male sex and increasing age are significant factors in the increase in the detection rate of adenomas and advanced adenomas. Most polyps removed are less than 10 mm, although the size significantly increases the greater the age of the individual. Most individuals with polyps present unique tubular adenomas. The quality of colonoscopies performed meets the parameters required in screening programs. The complication rate was low and

related to the main risk factor is the same as polypectomy. There were no significant differences in the distribution of advanced adenomas or CRC in relation to different characteristics of the tumor affected relatives. He has been diagnosed a few CCR which does not allow comparative studies. The screening program has identified a considerable number of people with a family of hereditary CRC (Bethesda/Amsterdam) Clinical criteria. In this group of individuals it has been observed a lower average age than the rest of the population but not meet statistical significance. These individuals must follow specific monitoring guidelines in specific units -Inquiries high risk (CAR) - by virtue of their predisposition to develop advanced adenomas and colorectal cancer. Almost 50% of the population included in the study kept track in the CAR at 5 and 8 years.

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN:

2.1 CONCEPTO

El cáncer es una enfermedad causada por un crecimiento celular incontrolado que modifica distintas características de las células, entre ellas su forma y su tamaño. Este crecimiento anárquico puede originarse bien por aumento de la mitosis, por disminución de la apoptosis celular o por los dos fenómenos a la vez. El resultado final es un aumento del número total de células, que necesitan más espacio para desarrollarse, por lo que se extienden a través del órgano y los tejidos contiguos (extensión local o locorregional), penetran en los ganglios linfáticos (infiltración linfática) o en los vasos sanguíneos (infiltración vascular) y, finalmente, colonizan otros órganos lejanos (metástasis a distancia).

Los tumores malignos del intestino grueso y del recto, denominados conjuntamente *cáncer colorrectal* (CCR) se encuentran entre las formas más frecuentes de tumores malignos. La mayoría de los casos de CCR (70%) se consideran esporádicos, y aparecen en individuos mayores de 50 años, sin antecedentes personales ni familiares de la enfermedad (población de riesgo medio)¹; en alrededor del 20-25% de los pacientes con CCR existen antecedentes familiares de la enfermedad, sin un patrón de herencia definido (CCR familiar)² y en torno al 5% de los CCR acaecen en familias con síndromes hereditarios en los que se han identificado los genes relacionados,

lo que conlleva un riesgo elevado de presentar la enfermedad³.

En el gráfico siguiente se expone la distribución porcentual según la localización del cáncer colorrectal.

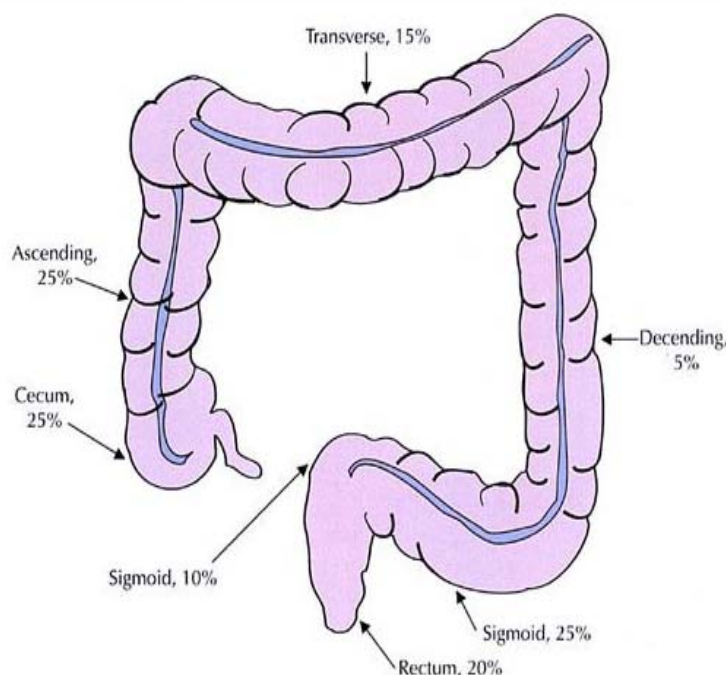


Figura 1. Distribución anatómica del CCR

2.1. Datos clínicos

El espectro clínico del CCR incluye pacientes asintomáticos en los cuáles el diagnóstico de la lesión se realiza en una colonoscopia de cribado, o como hallazgo casual al practicar otras exploraciones diagnósticas, y pacientes con sintomatología diversa ya sea originada por la localización del propio tumor en el intestino grueso o secundaria a lesiones metastásicas.

La sospecha diagnóstica del CCR aumenta con la edad, el sexo masculino, el cambio del ritmo de las deposiciones y la presencia de rectorragia. El color oscuro de la sangre y la presencia de moco mezclado con sangre y heces también se asocia con una mayor probabilidad de CCR ^{4,5,6}

La edad es un factor que modifica de manera significativa el valor predictivo positivo (VPP) de todos los síntomas y signos de sospecha de CCR mencionados anteriormente. Así, mientras que el VPP de la rectorragia se estima en un 2% para el grupo de edad entre 40-59 años, en el grupo de 70-79 años se sitúa en el 21%. ^{7,8}

El grupo de trabajo de la guía de práctica clínica (AEG-Semfyc-Cochrane) sobre el tratamiento del paciente con rectorragia ha consensuado como punto de corte, la edad de 50 años, con independencia de otros síntomas de alarma acompañantes, y siempre que se haya descartado la presencia de comorbilidad asociada, alteraciones en la anamnesis y/o en la exploración física inicial y no haya historia personal y/o familiar de CCR. ⁹

El espectro de los síntomas y signos clínicos del CCR es variable y en ocasiones inespecífico. Depende en gran medida de la localización del tumor en el intestino grueso y de la existencia de lesiones metastásicas.

En la tabla siguiente se exponen los síntomas y signos de sospecha de CCR en función de su valor predictivo positivo.

Signos/síntomas con VPP alto

Signos/síntomas con VPP bajo

Rectorragia con cambio de ritmo de las deposiciones (frecuencia aumentada o menor consistencia)	Rectorragia con síntomas anales (picor, escozor o dolor anal)
Rectorragia sin síntomas anales	Cambio del ritmo de las deposiciones
Masa abdominal o rectal palpable	Dolor abdominal sin signos de oclusión intestinal
Oclusión intestinal	

Tabla 1. Síntomas o signos de sospecha de CCR. Adaptada de SIGN¹⁰

2.2. Clasificación de los cánceres de colon y recto

1.2.1 En función de la histología

En el estudio microscópico, el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente (90-95%), seguido del adenocarcinoma coloide o mucinoso (10%). Otros tipos histológicos, como el carcinoma epidermoide, los tumores carcinoides, los tumores del estroma (GIST), los sarcomas, los melanomas o los linfomas, son muy infrecuentes.

1.2.2 En función del genotipo molecular

En la actualidad se reconoce que el CCR es una entidad heterogénea a nivel genético, existiendo distintos subtipos con características clínicas asociadas igualmente heterogéneas y un pronóstico a largo plazo

diferente. Los genes implicados más relevantes son los de la familia RAS (KRAS y NRAS), aunque también participan el gen BRAF, genes reparadores de ADN (MMR) y genes que sintetizan fosfoinositol 3-quinasas (PIK3CA) entre otros.

En la gráfica siguiente se expone la secuencia de la carcinogénesis del CCR

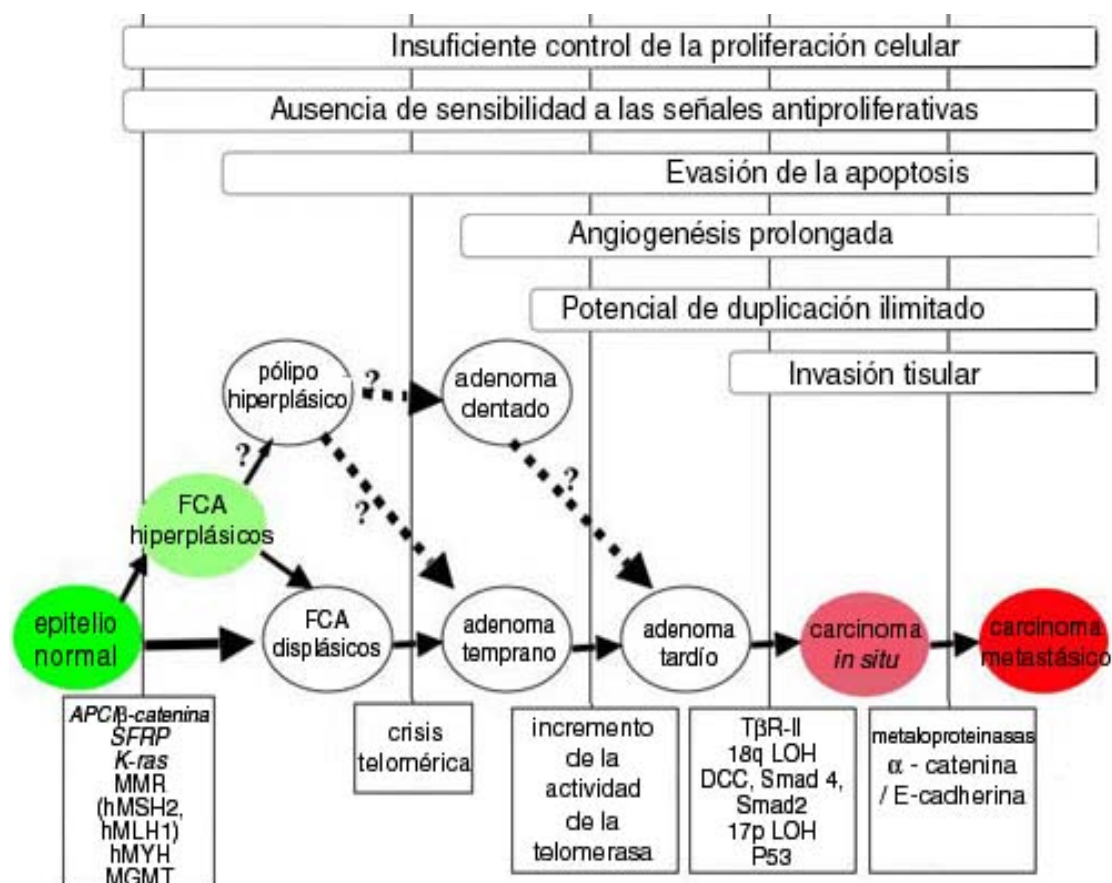


Figura 2. Secuencia adenoma carcinoma. Tomado de Lynch. Colección Trabajos distinguidos. Serie Gastroenterología. Vol 8, Nº 5, Diciembre 2005

Recientemente, los tumores de colon se han clasificado en cinco categorías distintas, según un panel de múltiples marcadores moleculares¹¹:

- Tipo 1: inestabilidad de microsatélites [MSI] alta, CpG fenotipo isla metilador, [CIMP] positivo, positivo para la mutación BRAF, negativo para la mutación del gen KRAS.
- Tipo 2: estabilidad de microsatélites [SMS] o MSI-baja, CIMP positivo, positivo para la mutación BRAF, negativo para la mutación del gen KRAS.
- Tipo 3: SMS o MSI-baja, CIMP negativo, negativo para la mutación BRAF, positivo para la mutación del gen KRAS.
- Tipo 4: SMS o MSI-baja, CIMP negativo, negativo para las mutaciones en BRAF y KRAS.
- Tipo 5: MSI-alta, CIMP negativo, negativo para las mutaciones en BRAF y KRAS.

2.3. Estadios del cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal presenta varios patrones de crecimiento, que pueden ocurrir al mismo tiempo y que no son excluyentes entre sí. Habitualmente, se produce en primer lugar la extensión local, posteriormente la infiltración linfática y, por último, la diseminación hematógena. La diseminación peritoneal por células tumorales es otra forma de progresión del tumor.

1. Extensión local: El cáncer puede crecer en todas las direcciones, así como estenosar o, incluso, ocluir la luz intestinal provocando obstrucción o

perforación.

2. Infiltración linfática: Las células cancerígenas emigran desde el tumor primario y se desplazan por los vasos linfáticos hasta llegar a los ganglios.

3. Diseminación hematológica: Las células cancerígenas alcanzan el torrente sanguíneo y se desplazan hasta depositarse como nuevos focos tumorales en otros órganos. Son las “metástasis a distancia”. El cáncer colorrectal se disemina por vía hematológica principalmente al hígado, a los pulmones, a los huesos y otros órganos (por este orden de frecuencia).

4. Diseminación peritoneal: las células tumorales pueden desprenderse del tumor primario del colon y depositarse en la superficie de otros órganos o estructuras abdominales y pélvicas produciendo nuevos focos tumorales.

Cualquier tumor maligno debe clasificarse por estadios. Este tipo de clasificación permite agrupar a los pacientes con tumor en los mismos estadios, ya que tienen un pronóstico similar y se les aplican tratamientos similares. Existen dos tipos de clasificaciones en la estadificación del cáncer colorrectal:

2.1.3.1. Clasificación TNM¹²: Es la clasificación más empleada.

La letra “T” hace referencia al nivel de extensión del tumor primario en las paredes del intestino:

- Tis: es el tumor “in situ”, confinado a la mucosa, que no traspasa las capas de la misma.
- T1: tumor que invade la submucosa.
- T2: Tumor que invade la muscularis propia.
- T3: tumor que llega hasta la subserosa o los tejidos grasos perirectales.
- T4: Tumor que invade órganos adyacentes.

La letra “N” se refiere a la presencia o no de afectación de los ganglios linfáticos regionales o más próximos a la zona donde se origina el tumor.

- N0: ausencia de afectación ganglionar.
- N1: presencia de afectación tumoral en 1 a 3 ganglios linfáticos perirrectales.
- N2: afectación de 4 o más ganglios linfáticos.

La letra “M” se refiere a la presencia confirmada de metástasis a distancia:

- M0: ausencia de metástasis.
- M1: presencia de metástasis a distancia.

En función del T, N y M se definen los estadios.

- Estadio 0 o carcinoma in situ: es la fase más temprana del cáncer de colorrectal. Las células tumorales se encuentran situadas en la parte más superficial de la mucosa sin traspasarla. No afecta a ganglios linfáticos.

- Estadio I: el tumor afecta a la pared del colon o recto sin traspasar la

capa muscular. No existe afectación de ganglios linfáticos.

- Estadio II: el tumor ha infiltrado todas las capas de la pared colorrectal.

Puede invadir los órganos de alrededor. No se aprecia afectación ganglionar.

- Estadio III: el cáncer ha invadido los órganos más próximos, y afecta a los ganglios linfáticos.

- Estadio IV: el cáncer se ha diseminado afectando a órganos alejados como hígado, pulmón o huesos.

2.1.3.2. Clasificación modificada de Aster- Coller (MAC)¹³: tiene en cuenta el grado de afectación de la pared intestinal, la afectación de los ganglios regionales y las metástasis a distancia.

- Estadio I o A: lesión limitada a la mucosa, sin afectación ganglionar.
- Estadio II o B: B1: el tumor afecta a parte de la pared del colon o recto, sin atravesarla ni afectar ganglios.

B2: afecta a toda la pared sin invasión ganglionar.

- Estadio III o C: la enfermedad puede afectar a parte o a toda la pared, con afectación ganglionar.
- Estadio IV o D: existe afectación de otros órganos alejados.

En la tabla siguiente se resumen los distintos estadios descritos anteriormente

Agrupación por estadios del AJCC (7ª edición 2009)

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1-2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T4	N0	M0
Estadio IIIA	T1-2	N1	M0
Estadio IIIB	T3-4	N1	M0
Estadio IIIC	T1-4	N2	M0
Estadio IV	T1-4	N0-2	M1

Tabla 2. Estadios de CCR. Tomada de Edge⁺ Ann Surg Oncol, 2010

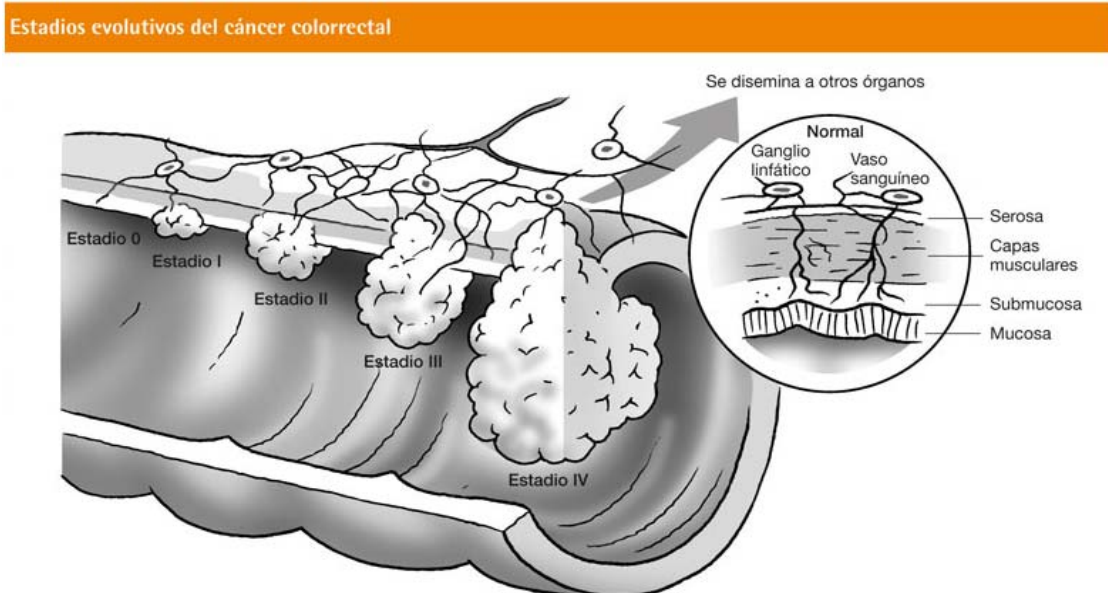


Figura 3. Estadificación del CCR

2.1.4. Factores pronósticos

El estadio tumoral es el principal factor pronóstico. La presencia de metástasis ganglionares aumenta considerablemente el riesgo de recurrencia de la enfermedad tras el tratamiento. En la cirugía se deben de extirpar un mínimo de 12 ganglios linfáticos para considerar que el estudio de extensión de la afectación tumoral ganglionar es correcto. La presencia de metástasis viscerales define a la enfermedad en estadio avanzado, en la mayoría de los casos, incurable.

La supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal se relaciona con el estadio, siendo mayor del 95% en el estadio 0 y disminuyendo a medida que el estadio es mayor. Sin embargo cada vez más pacientes con estadio avanzado pueden mejorar el pronóstico con abordajes multidisciplinarios.

Otros factores que influyen en el pronóstico son:

- Inicio de la enfermedad en forma de obstrucción intestinal o perforación intestinal, lo que empeora el pronóstico.
- Elevación de los marcadores tumorales CEA y Ca 19-9: empeora el pronóstico.
- Aspectos anatomopatológicos: grado de diferenciación de las células tumorales, invasión perineural y otros.
- Genotipo del tumor (patrón molecular del cáncer colorrectal). Los

tumores con pronóstico más desfavorable presentan estabilidad de microsatélites (SMS) y son positivos para la mutación BRAF. Los tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI), ya sea esporádica o asociada con el síndrome de Lynch, muestran un pronóstico más favorable y mayores tasas de supervivencia a largo plazo. Existen dos estudios recientes^{14,15} que vinculan de forma evidente la supervivencia con genotipos tumorales específicos, independientemente de la etapa o el tratamiento, lo que establece la importancia del genotipado molecular como indicador de pronóstico. Las implicaciones terapéuticas del genotipado tumoral son menos claras, aunque parece que aquellos tumores que no presentan mutación en KRAS, NRAS, BRAF y PIKCA (y que se calcula que suponen el 15% del total de los CCR) responden mejor a quimioterapia y presentan mejor pronóstico.

En los próximos años probablemente surgirán clasificaciones moleculares más específicas, que ofrezcan enfoques más precisos y personalizados para el tratamiento de la enfermedad (particularmente la implicación del oncogén BRAF en los tumores serrados).

- Células tumorales circulantes (CTCs). La existencia de células tumorales circulantes fue descrita por Asworth en 1869¹⁶. El número de CTCs en sangre se ha correlacionado con el desarrollo de metástasis, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia en general. Su

disminución o desaparición indica una respuesta favorable al tratamiento y su persistencia, resistencia al mismo. En pacientes sin evidencia de metástasis, puede suponer un factor pronóstico de la evolución de la enfermedad y contribuir en la elección del tratamiento para prevenir su recidiva. En el CCR la existencia de 3 o más células tumorales circulantes por 10 ml de sangre se considera un factor de mal pronóstico.

- ADN circulante (ctDNA). Consiste en material genético liberado por las células tumorales al torrente sanguíneo en forma de fragmentos de pequeño tamaño. Puede detectarse mediante PCR digital y según su porcentaje puede definir el estado de progresión de la enfermedad. Así Bettegowda et al¹⁷ proponen que en el caso del CCR, la detección de más del 75% de ctDNA indica una neoplasia en estadio avanzado, mientras que si los niveles se hallan entre el 50-70% la enfermedad se encuentra en un estadio localizado.
- Estudio de la metilación del ADN. Constituye un factor primordial, habiéndose descrito más de 50 genes con alteraciones somáticas del grado de metilación en distintos estadios, lo cual le identifica como un potencial biomarcador. Se ha propuesto la detección en sangre de Septina 9 metilada como biomarcador de CCR.¹⁸

2.2. EPIDEMIOLOGÍA. DATOS GLOBALES

2.2.1. Incidencia

El CCR es una de las enfermedades de mayor relevancia en el mundo, sobre todo en los países más desarrollados, por su elevada incidencia, prevalencia y mortalidad. Constituye el tercer tumor más frecuente a nivel mundial en los hombres, tras el cáncer de pulmón y próstata, y el segundo en las mujeres después del cáncer de mama. Se calcula que en el año 2012 se han diagnosticado más de 1,400.000 casos de CCR y han fallecido alrededor de 700.000 personas por la enfermedad. En los próximos decenios se estima que la incidencia aumentará un 80%, hasta superar los 2.200.000 casos anuales, con un incremento subsecuente de la mortalidad.^{19,20}

Las áreas geográficas con mayor incidencia son Australia, Nueva Zelanda, Estados Unidos, Canadá y Europa, que representan alrededor del 55% de todos los casos, y cuyas cifras prácticamente duplican las observadas en países asiáticos y América del Sur, excepto Japón. Por el contrario las zonas de menor frecuencia corresponden a África y Asia central.

La incidencia de cáncer colorrectal está aumentando en países donde el riesgo era bajo, tanto en Asia Occidental (Israel y Kuwait) como Europa del Este (República Checa y Eslovaquia), y en menor medida en Finlandia y Noruega. Ello puede estar relacionado con ciertos hábitos de vida dietéticos, la obesidad y el tabaquismo.

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

Estados Unidos es el único país en el que la aplicación de medidas de detección precoz ha contribuido a disminuir la incidencia y mortalidad por CCR en las últimas décadas. Sin embargo, el beneficio obtenido no es uniforme en todos en todos los segmentos de la sociedad, y se constatan menores reducciones en la población con nivel socioeconómico más bajo.²¹⁻²⁴

Tumor	Hombres (nº casos)	Tumor	Mujeres (nº casos)
Pulmón	1.241.000	Mama	1.676.600
Próstata	1.111.700	CCR	614.300
CCR	746.300	Pulmón	583.100
Estómago	631.000	Cuello útero	527.600
Hígado	554.400	Estómago	320.300
Vejiga urinaria	330.400	Endometrio	319.600
Esófago	323.000	Ovario	238.700
Linfoma NH	217.600	Tiroides	229.900
Riñón	213.900	Hígado	228.100
Leucemia	200.700	Linfoma NH	168.100

Tabla 3. Número de casos nuevos de cáncer según sexo en el año 2012.²⁶

El CCR representa la segunda causa de muerte por cáncer en la mayoría de los países desarrollados, tanto en varones como en mujeres, y ocupa el primer lugar cuando se consideran ambos sexos conjuntamente.^{25,19}

**EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE
CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO**

Tumor	Hombres (nº casos)	Tumor	Mujeres (nº casos)
Pulmón	1.098.700	Mama	521.900
Hígado	521.000	Pulmón	491.200
Estómago	469.000	CCR	320.300
CCR	373.600	Cuello útero	265.700
Próstata	307.500	Estómago	254.100
Esófago	281.200	Hígado	224.500
Páncreas	173.800	Páncreas	156.600
Leucemia	151.300	Ovario	151.900
Vejiga	123.100	Esófago	119.000
Linfoma NH	115.400	Leucemia	14.200

Tabla 4. Número estimado de fallecimientos por cáncer en el mundo en hombres y mujeres en 2012¹⁹

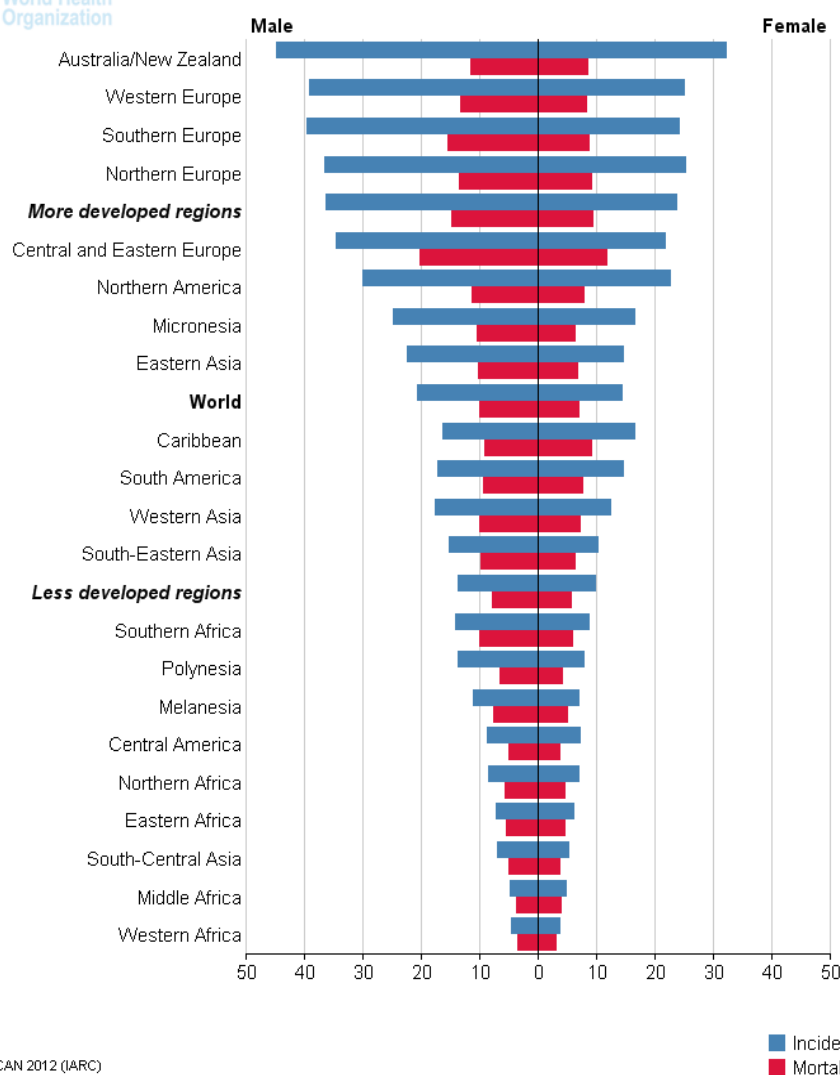
2.2.2. Mortalidad.

La tasa de mortalidad por CCR (número de muertes por 100,000 personas y año) ha disminuido durante los últimos 20 años tanto en hombres

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

como en mujeres. A pesar de ello, se observa un aumento en el número de defunciones en las regiones menos desarrolladas del mundo debido a las deficiencias sanitarias. Las cifras más altas de mortalidad se detectan en ambos sexos en Europa Central y del Este: 20.3/100,000 en los hombres y 11.7/100,000 en las mujeres.^{19,26}

International Agency for Research on Cancer



GLOBOCAN 2012 (IARC)

Incidence
Mortality

Figura 4. Incidencia y mortalidad del CCR según el sexo y las zonas geográficas del mundo¹⁹

2.3. EPIDEMIOLOGÍA. EUROPA

2.3.1. Incidencia.

En el año 2012, en Europa (40 países), se estima que se han diagnosticado 3.450.000 nuevos casos de cáncer, excluyendo los tumores cutáneos que no son melanomas, y han fallecido alrededor de 1.750.000 personas debido a la enfermedad. En conjunto, el tumor maligno diagnosticado con más frecuencia ha sido el cáncer de mama (464.000 casos), seguido del cáncer colorrectal (447.000 casos), cáncer de próstata (417.000 casos) y cáncer de pulmón (410.000 casos). La suma de los 4 tumores constituye el 52% de todos los cánceres diagnosticados en los 27 países de la Unión Europea.

La incidencia del cáncer colorrectal es mayor en los hombres que en las mujeres (1,6/1). Las tasas más elevadas de incidencia en los hombres se observan en los países de Europa central y del Este: Eslovaquia (92/100.000), Hungría (87/100.000), República Checa (81/100.000), mientras que en las mujeres corresponden a Noruega, Dinamarca y Países Bajos. Por el contrario, los índices más bajos de la enfermedad se detectan en Bosnia-Herzegovina, Grecia y Albania. España ocupa un lugar intermedio con tasas similares a la media de la Unión Europea.

2.3.2. Mortalidad

En Europa, la causa más frecuente de muerte por cáncer, ha sido el cáncer de pulmón (353.000 casos), seguido por el cáncer colorrectal

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

(215.000 casos), cáncer de mama (131.000 casos) y cáncer gástrico (107.000 casos). Los índices de mortalidad de cada país habitualmente se corresponde con la tasa de incidencia, aunque existen varios países con elevada mortalidad a pesar de unos índices bajos de la enfermedad: Moldavia, Rusia, Montenegro, Polonia y Lituania.²⁷

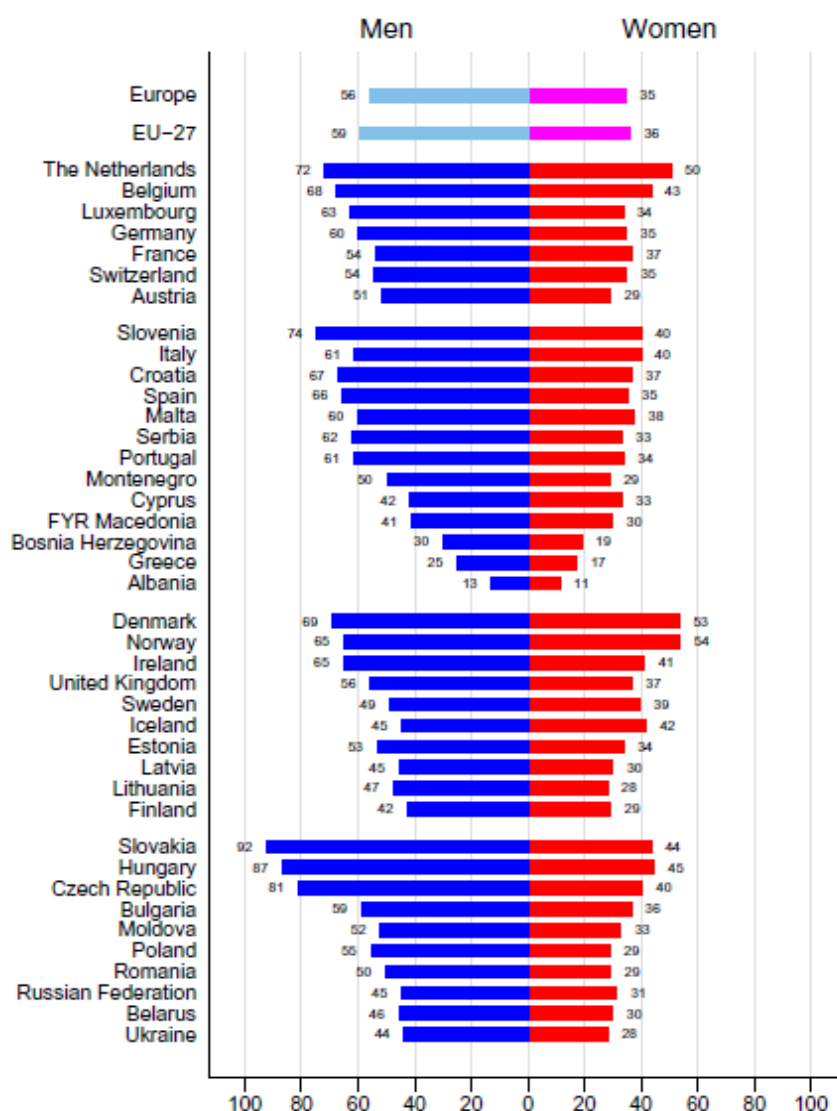


Figura 5. Tasas de incidencia estandarizadas por edad, sexo, área geográfica y país en Europa 2012.: Ferlay et al, 2013.

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

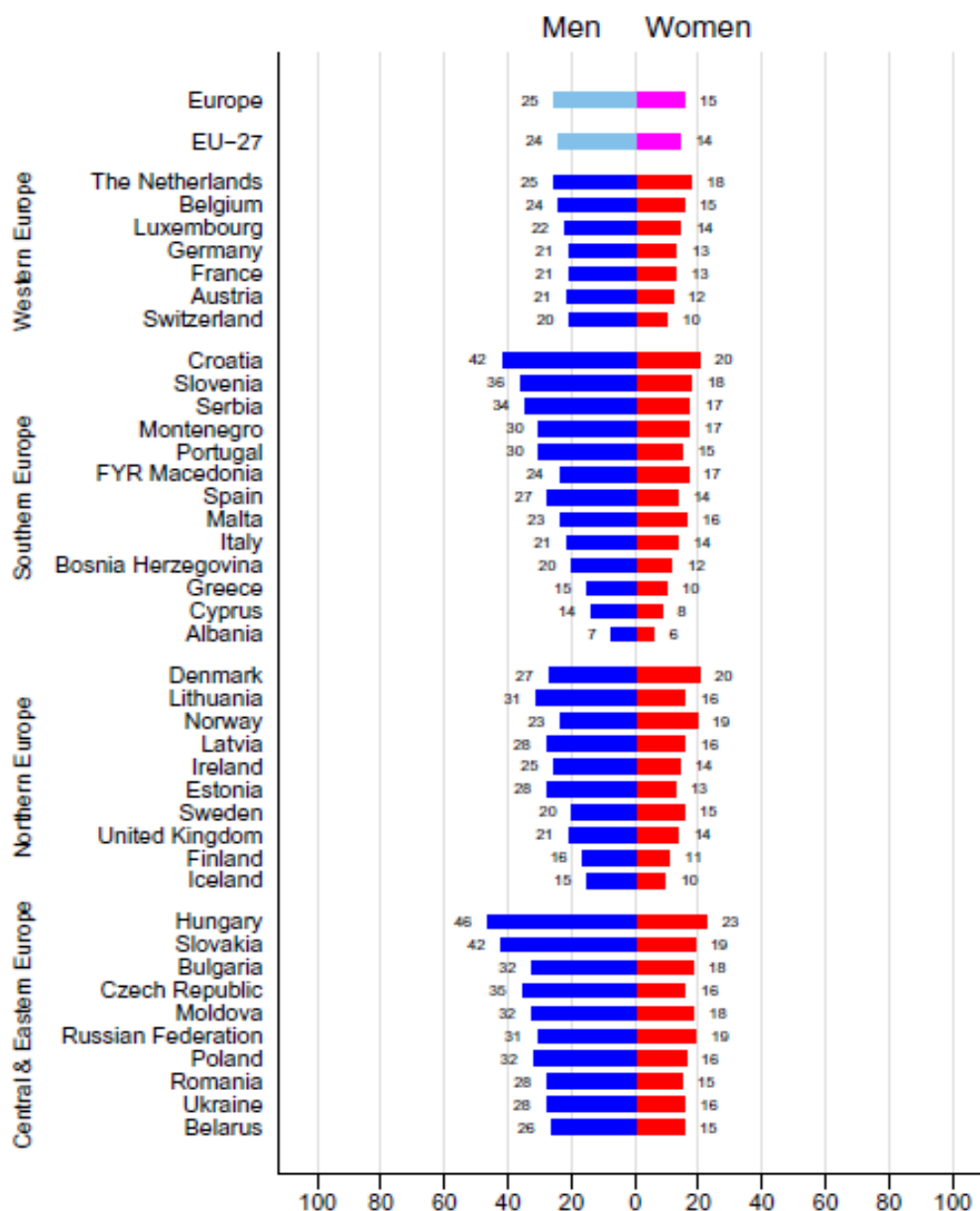


Figura 6. Tasas de mortalidad estandarizadas por edad, sexo, área geográfica y país en Europa 2012: Ferlay et al, 2013.

En los dos gráficos previos se exponen las tasas de incidencia y mortalidad ajustadas por edad, sexo, área geográfica y país en Europa 2012.²⁸

2.4. EPIDEMIOLOGÍA. ESPAÑA

2.4.1. Incidencia global del cáncer en España

En el año 2012 la incidencia del cáncer en España se ha estimado en 215.534 casos de los cuales más del 70% acaecen en pacientes ≥ 65 años, con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes y año y un riesgo de padecer cáncer antes de los 75 años del 25,1%. La predicción para el año 2015 es de 227.076 casos, con un crecimiento de nuevos casos que se produce sobre todo a costa de la población ≥ 65 años, y una incidencia mayor en los hombres.

Si se consideran ambos sexos, el CCR es la causa más frecuente de cáncer en nuestro país. En la tabla siguiente se exponen los cánceres más frecuentes diagnosticados en España en 2012.²⁸

Incidencia		Hombre	Mujer	Ambos sexos
1º		Próstata	Mama	CCR
2º		Pulmón	CCR	Próstata
3º		CCR	Endometrio	Pulmón
4º		Vejiga	Pulmón	Mama
5º		Estómago	Ovario	Vejiga

Tabla 5. Incidencia de los distintos tipos de cáncer en España.

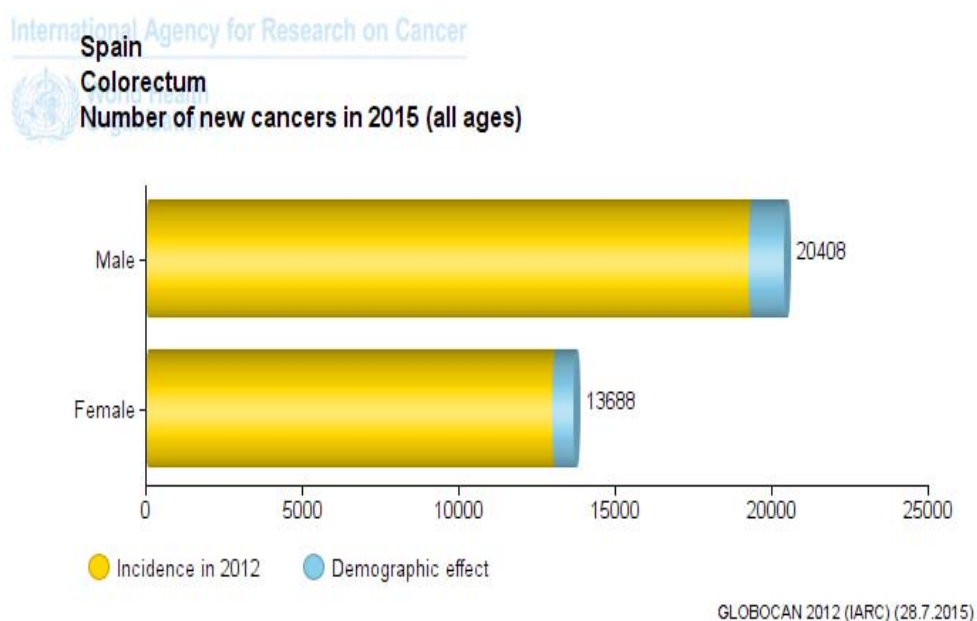
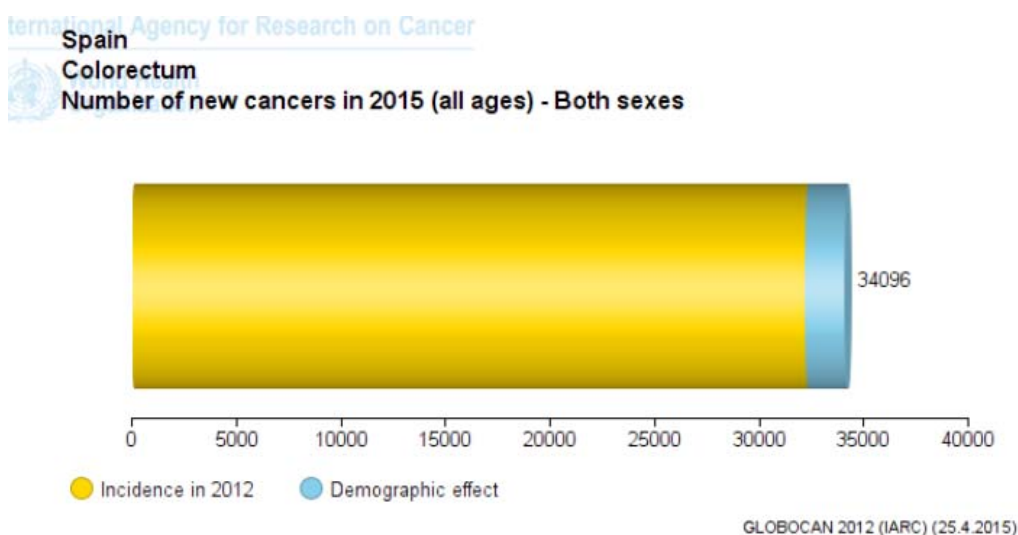
En la actualidad, el CCR es el tumor más frecuente en la población española si se consideran ambos sexos en conjunto, con un patrón de incidencia anual ascendente que alcanza el 2,5% en los hombres. Cada semana se diagnostican en España más de 625 casos de CCR y fallecen más de 280 personas por la enfermedad. Las estimaciones epidemiológicas para los próximos años indican que se incrementará notablemente el número absoluto de casos anuales. Si no se instauran medidas globales de detección precoz en nuestro país, se estima que en los próximos años 1 de cada 20 hombres y una de cada 30 mujeres van a padecer un CCR antes de los 75 años.^{29,30}

En el año 2002 la incidencia estimada del CCR en España fue de 21.964 casos nuevos, mientras que 5 años después, en 2007, la cifra alcanzaba casi los 26.000 casos nuevos de la enfermedad. En el año 2012 ha sido de 32.240 casos nuevos (12979 casos en mujeres y 19261 casos en hombres) lo que supone el 15% de todos los tumores malignos, con una tasa de incidencia global de 33.1/1000 habitantes. La incidencia del cáncer de colon es 3 veces superior a la de recto, aunque las cifras de cáncer de colon y recto varían ampliamente entre los diferentes registros.²⁸

Según los datos de Globocan, en el año 2015 se diagnosticarán en España 34.096 casos de cáncer colorrectal, con un incremento mayor del 6% con respecto a 2012 (32,240 casos). De ellos, 23.710 (73,51%) serán en individuos mayores de 65 años y con claro predominio del sexo masculino (2/1).

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

En cuanto a los datos de prevalencia, el CCR es el segundo tumor más frecuente en España con más de 65.000 casos a los 5 años, solo por detrás del cáncer de mama (69.993 casos).^{11,31,32}



Figuras 7 y 8. Casos nuevos de CCR en España, en ambos sexos, previstos para el año 2015. (GLOBOCAN 2012)³³.

2.4.2. Mortalidad por cáncer en España

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, en el año 2013^{34,35} se produjeron en España 390.419 defunciones (199.834 hombres y 190.585 mujeres). La primera causa de muerte ha sido el grupo de las enfermedades del sistema circulatorio (252,1 fallecidos/100.000 habitantes), seguida de los tumores (238,3/100.000 habitantes) y de las enfermedades del sistema respiratorio (tasa de 91,4/100.000).

Los tumores representan la primera causa de muerte en los hombres con una tasa de 295,2 fallecidos/100.000, y la segunda en las mujeres (183,1/100.000).

En conjunto la principal causa de muerte en España en el año 2013 fueron las enfermedades del aparato circulatorio con 117.484 fallecimientos (30,1%). El cáncer fue la segunda causa de muerte con 111.021 (28,4%), de los cuales más de 14.600 se deben al CCR.^{28, 33}

2.4.3. Mortalidad por CCR en España

En España, según los datos de GLOBOCAN en el año 2012 ocurrieron 14.700 muertes por CCR (5958 en mujeres y 8742 en hombres), lo que representa un 14.3% de las muertes por cáncer en ambos sexos. Datos más recientes del INE español publicados en el año 2015 indican que en el año 2013 han fallecido en España 15.600 personas por cáncer colorrectal, de ellas 11850 muertes de cáncer de colon y 3750 de cáncer de recto.^{28, 34}

Tanto en España como en el resto de los países de la Unión Europea, el CCR es la segunda causa de muerte por cáncer, tras el cáncer de pulmón. Las comunidades con mayor índice de mortalidad son Asturias, País Vasco y Galicia; en el extremo opuesto están Ceuta, Melilla y Castilla-La Mancha.³⁵

En nuestro continente, España ocupa una posición intermedia en cuanto a incidencia y mortalidad por CCR. Al igual que en el resto de países europeos, se ha observado una mayor incidencia durante los últimos años. Con respecto a las cifras de mortalidad, en nuestro país los datos son contradictorios, siendo Estados Unidos el único país, actualmente, en el que se ha observado una disminución de la incidencia y mortalidad por CCR en las últimas décadas.^{22,23}

2.5. EPIDEMIOLOGÍA. COMUNIDAD DE MADRID

2.5.1. Incidencia de CCR

En la Comunidad de Madrid, según la información del registro de base poblacional, en el año 2012 se diagnosticaron 3.462 casos de CCR, con una edad media de 69 años y un predominio del sexo masculino (56,2%). El 4% de todos los cánceres tienen un componente histológico mucinoso, lo que conlleva un riesgo de padecer formas hereditarias. En el 29% de los casos existe afectación locorregional en el momento del diagnóstico y en el 22% se detectan metástasis a distancia. Sólo en el 1,2% de los casos el tumor se diagnostica en un estadio T1. De acuerdo a la información del Registro de tumores del Hospital Clínico de San Carlos (datos no publicados), el cáncer colorrectal es el

tumor más frecuente en dicho centro, si se consideran ambos sexos. En el año 2012 se diagnosticaron 280 casos.³⁶

2.5.2. Mortalidad.

De acuerdo a los datos proporcionados por el INE, en el año 2013 fallecieron en la Comunidad de Madrid 1752 personas de CCR, de ellas 1298 de cáncer de colon y 454 de cáncer de recto.

Si comparamos los datos publicados por la misma fuente con años anteriores, se observa un ligero aumento en las cifras de mortalidad (alrededor del 7%).³⁴

Comunidad Madrid	2007	2010	2013
Fallecimientos:			
Cáncer de colon	1216	1264	1298
Cáncer de recto	382	410	454
Cáncer colorrectal	1626	1674	1752

Tabla 6. Evolución de la mortalidad en la Comunidad de Madrid (2007-2013)

2.6. ALTAS Y ESTANCIAS HOSPITALARIAS POR CCR

2.6.1. España

En el año 2013 se produjeron en los hospitales españoles 46.083 altas por CCR con un número de estancias hospitalarias de 573.062. Estas cifras son muy superiores a las de otros tumores muy prevalentes como el cáncer de pulmón, (33.805 altas/326.132 estancias), y el cáncer de mama (35.439 altas/143.132 estancias). Todo ello implica un elevado y progresivo aumento de consumo de recursos sanitarios.³⁷

2.6.2. Comunidad de Madrid

En nuestra Comunidad en el año 2013 se han producido 5968 altas por CCR y 79.093 estancias. Si se compara con años anteriores también se observa un ligero crecimiento, especialmente en el número de altas.³⁸

CAM año	Altas hospitalarias por CCR	Estancias hospitalarias por CCR
2003	4.816	73.808
2005	4.964	77.549
2010	5.427	79.233
2011	5.671	79.617
2012	5.812	79.859
2013	5.968	79.093

Tabla 7. Número de altas y estancias hospitalarias por CCR en la Comunidad de Madrid en el periodo 2003-2013

2.7 PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con CCR ha mejorado lentamente aunque de manera constante durante los últimos años en muchos países. La tasa de supervivencia a los 5 años ha alcanzado casi el 65% en los países más desarrollados (Australia, Canadá, Estados Unidos y varios países europeos), pero se mantiene en torno al 50% en los países menos desarrollados.³⁸⁻⁴¹

Esta supervivencia disminuye con la edad, y en edades más jóvenes es ligeramente mayor en las mujeres que en los hombres.

En EE.UU. entre los años 2001-2007, la supervivencia a los 5 años de los pacientes diagnosticados con CCR fue del 90,1% en los pacientes con enfermedad localizada, el 69,2% en los pacientes con afectación linfática y del 11,7% para los pacientes con enfermedad a distancia.³⁹

Con respecto a nuestro país, el estudio EUROCORE-4 de 2009, estima entre los años 1995-1999 una tasa de supervivencia relativa a cinco años del 53,6 % en ambos sexos, siendo del 54,9 % si el tumor se localiza en el colon, y 51,7 % si se encuentra en el recto.⁴²

El estudio EUROCORE-5 publicado en 2013 y que recoge datos de supervivencia de cáncer entre los años 2000-2007 en Europa, estima que la tasa relativa de supervivencia a los 5 años para el CCR en España es del 57.1% en el caso de cáncer de colon y del 56.4% en el caso del cáncer de recto.⁴³

2.9. CLASIFICACION POBLACIONAL DE RIESGO DE CCR

La evaluación clínica del riesgo que tiene un individuo de padecer CCR se basa en su edad y los antecedentes personales y/o familiares.

La mayoría de los CCR se consideran esporádicos ya que se presentan en individuos sin ningún antecedente familiar ni personal de neoplasias colorrectales. Alrededor del 5% corresponden a formas hereditarias, ya sean síndromes polipósicos o no polipósicos. En el 20-25% restante se observa una agregación familiar de la neoplasia lo que se denomina CCR familiar; en estos casos no se ha identificado un componente hereditario bien establecido, y pueden deberse a genes de baja penetrancia, que confieren al individuo portador un riesgo moderado de padecer cáncer colorrectal.^{2,44}

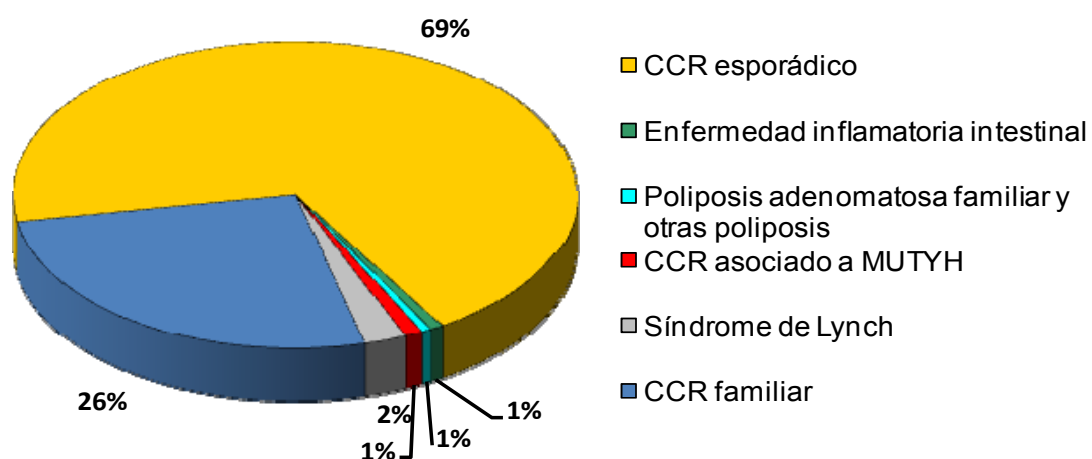


Figura 9. Distribución de los distintos tipos de CCR. Tomado de Piñol y col. 2005.

La determinación del riesgo individual de desarrollar un CCR es fundamental para establecer una estrategia adecuada de cribado y/o vigilancia. Según la edad, antecedentes personales y familiares se distinguen tres grandes grupos de riesgo

2.9.1. POBLACION DE RIESGO BAJO

Individuos menores de 50 años sin antecedentes personales ni familiares de adenomas colorrectales, pólipos serrados o CCR. Dado su bajo riesgo, y excepto en situaciones concretas, no está indicado ningún método de cribado de CCR en la actualidad.

2.9.2. POBLACION DE RIESGO INTERMEDIO

Individuos asintomáticos mayores de 50 años, sin antecedentes personales ni familiares de adenomas colorrectales, pólipos serrados o CCR. Este grupo de población es subsidiario de incluirse en programas de cribado poblacional entre los 50 y 70/74 años.⁴⁵

Las dos estrategias básicas de cribado se basan en el análisis de las heces: detección de sangre oculta mediante test inmunológico y estudio de ADN, y en técnicas estructurales: sigmoidoscopia, colonoscopia y colonografía mediante escáner (TC).^{4,48,49}

Las principales técnicas diagnósticas empleadas en la actualidad en este grupo poblacional según los países, son las pruebas de detección de sangre oculta en heces inmunológica (SOHi) con periodicidad anual o bienal,

la sigmoidoscopia cada 5 años y la colonoscopia cada 10 años.⁴⁸

Si el test de SOHi es positivo, o la sigmoidoscopia detecta lesiones reseñables, debe practicarse una colonoscopia.^{50,51}

2.9.3. POBLACIÓN DE RIESGO AUMENTADO

Incluye individuos que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- Antecedentes personales de adenomas y/o pólipos serrados colorrectales.
- Antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal. Se considera primordialmente la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn con afectación pancolónica.
- Antecedentes personales de cáncer colorrectal. En todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente de CCR conviene practicar una pauta individualizada de seguimiento endoscópico según las características y localización del tumor.⁵² El riesgo de padecer una lesión sincrónica está incrementado en los hombres mayores de 65 años, y es más frecuente en el colon derecho.⁵³
- Antecedentes familiares de cáncer colorrectal (CCR familiar). Incluye a aquellas personas que tienen antecedentes familiares de CCR pero que no cumplen los criterios clínicos ni moleculares de los síndromes hereditarios. Se denomina CCR familiar y puede deberse a alteraciones en genes de baja penetrancia, que confieren al individuo portador un riesgo moderado de desarrollar la enfermedad. Se estima que entre el

20-25% de todos los casos de CCR se detectan en familias en las que ya existen uno o varios casos. En esta situación, el riesgo de padecer la enfermedad está aumentado, con respecto a la población general, cuanto más joven y de parentesco más cercano sea el familiar con CCR y mayor sea el número de familiares afectados.^{53,54}

Se calcula que en Europa, el 2% de la población de entre 45-70 años tienen historia familiar de CCR, lo que representa alrededor de 3 millones de personas.⁵⁵ En estudios poblacionales en EEUU se estima que alrededor del 5% de la población general tiene antecedentes familiares de primer grado de CCR.⁵⁶

Existe alguna divergencia de criterios en relación a las pautas de vigilancia de esta población (tabla 22).

2.9.4. POBLACIÓN DE ALTO RIESGO

Por último, aproximadamente el 5% de los CCR acaecen en familias con síndromes hereditarios en los que se han identificado los genes relacionados, de baja frecuencia pero gran penetrancia, lo que conlleva un riesgo elevado de presentar la enfermedad. Las formas familiares y hereditarias se engloban como población de alto riesgo, y en ellas es obligado implantar programas de cribado y vigilancia primordialmente mediante técnicas endoscópicas.⁵⁷

En la actualidad y en sentido estricto, el concepto de alto riesgo se reserva para las familias diagnosticadas de un síndrome hereditario de CCR bien

establecido, y que constituyen aproximadamente el 5-6% de todos los cánceres colorrectales.^{58,59}

Se clasifican en dos grandes grupos: síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (CCRHNP) y síndromes polipósicos.

2.9.4.1. Cáncer colorrectal hereditario sin poliposis.

Dentro de este grupo de pacientes, que representan la forma más común del CCR hereditario, se incluyen el Síndrome de Lynch y el Síndrome X, que se asocian a mutaciones en genes de alta penetrancia. El síndrome de Lynch tiene un patrón de herencia autosómico dominante y se debe a la presencia de mutaciones germinales en genes implicados en la reparación del ADN, sobre todo los genes MLH1 y MSH2 (90% de las mutaciones), y MSH6 y PMS2. El riesgo acumulado de padecer un CCR a lo largo de la vida es del 80% en las personas portadoras de mutaciones germinales.

La sospecha clínica del síndrome de Lynch se basa en los criterios de Ámsterdam 1 y 2, que son muy específicos, pero poco sensibles, y en los criterios de Bethesda revisados.

Es bien conocido que alrededor del 40% de las familias que cumplen criterios de Ámsterdam 1 no presentan mutaciones germinales en genes reparadores de ADN. Esta población se engloba bajo el criterio de Síndrome familiar tipo X y, aunque se desconoce su base genética, se sabe que los miembros de estas familias tienen menor incidencia de CCR, la edad de

presentación del tumor es más tardía y no se asocian otras neoplasias extracolónicas.⁶⁰⁻⁶⁴

2.9.4.2. Síndromes polipósicos

La poliposis adenomatosa familiar clásica (PAF) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que cursa con más de 100 pólipos colorrectales. Está causado por una mutación germinal en el gen APC lo que conlleva un alto potencial de malignización. Casi el 100% de los pacientes que la padecen desarrollan CCR antes de los 50 años, si no se practica colectomía quirúrgica. Además, puede cursar con otras neoplasias extracolónicas. Existe una forma atenuada de la PAF (PAFA), también con un patrón de herencia dominante, en la que se detecta un número menor de adenomas, entre 20-100 y que puede presentar un índice de mutaciones de novo mayor que en la forma clásica.

La poliposis asociada al gen MYH es una enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones bialélicas en dicho gen, con una alta penetrancia y que comporta riesgo individual de padecer poliposis atenuada y cáncer colorrectal. En la mayoría de los casos se detectan < 100 pólipos. También puede asociar pólipos hiperplásicos y adenomas serrados.

El síndrome de Peutz-Jeghers y la poliposis juvenil son dos síndromes autosómicos dominantes que cursan con pólipos hamartomatosos en el tracto digestivo y que conllevan un riesgo aumentado de padecer neoplasias

malignas en varias localizaciones, entre ellas cáncer colorrectal. Los criterios para el diagnóstico de la poliposis juvenil son: 3 o más pólipos juveniles colorrectales; pólipos juveniles a lo largo del tracto gastrointestinal, o cualquier número de pólipos juveniles en un individuo con historia familiar de la enfermedad. El diagnóstico de Síndrome de Peutz-Jeghers se establece si se cumplen dos de los siguientes criterios: pólipos hamartomatosos en el intestino delgado; hiperpigmentación mucocutánea característica, e historia familiar de la enfermedad.

El síndrome de Cowden es una enfermedad autosómica dominante que conlleva un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama, tiroides y endometrio y en menor medida de cáncer colorrectal. Puede cursar con pólipos hamartomatosos en el tracto digestivo aunque se han descrito también adenomas y pólipos serrados colónicos.

El Síndrome de poliposis serrada (SPS) se diagnostica si cumple alguno de los siguientes criterios: al menos 5 pólipos serrados proximales al sigma, de los cuales dos ó más >10mm; cualquier pólipo serrado proximal al sigma en un paciente con historia familiar de poliposis serrada; >20 pólipos serrados de cualquier tamaño a lo largo del colon. La edad media de presentación de la enfermedad es de 55 años, y se asocia con un riesgo aumentado de padecer CCR.

2.9. PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CANCER COLORRECTAL

Aparte de la edad y el sexo masculino, los estudios epidemiológicos han identificado un grupo de factores que modifican el riesgo de desarrollo de CCR y que a menudo interactúan entre sí (Tabla 8).

Tabla 8: Riesgo y factores protectores de CCR²⁷

	Riesgo
Factores demográficos	
Edad avanzada	↑↑↑
Sexo masculino	↑↑
Factores clínicos	
Historia familiar de CCR	↑↑
Enfermedad inflamatoria intestinal	↑↑
Diabetes	↑
Realización de colonoscopia	↓↓
AAS	↓
Estatinas	(↓)
Hábitos de vida	
Tabaco	↑
Abuso de alcohol	↑
Obesidad	↑
Actividad física	↓
Factores dietéticos	
Consumo de carne roja y carne procesada	↑
Fruta y verduras	(↓)
Fibra	(↓)
Pescado	(↓)
Productos lácteos	(↓)
↑↑↑ riesgo muy elevado ↑↑ riesgo elevado ↑ riesgo moderado ↓↓ reducción importante del riesgo ↓ reducción moderada del riesgo paréntesis: asociación probable	

2.9.1. EDAD Y SEXO

En ausencia de antecedentes personales y/o familiares, la edad del individuo es la condición más determinante del riesgo de CCR. En general, el riesgo medio de padecer un cáncer colorrectal durante la vida es aproximadamente del 5% y ligeramente menor en las mujeres que en los hombres. La incidencia del CCR varía en función de la edad, y se incrementa de forma notoria a partir de los 50 años. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 65 y los 75 años, con un punto máximo alrededor de los 70 años. Los individuos < 50 años sin factores de riesgo adicionales presentan un riesgo de CCR bajo y no se consideran tributarios de intervenciones de cribado para esta neoplasia. Cuando la enfermedad aparece antes de los 50 años es obligado descartar una predisposición genética.^{22,27}

2.9.2. DIETA Y NUTRIENTES

A lo largo de las últimas décadas, numerosos estudios epidemiológicos experimentales, han relacionado el consumo de diversos alimentos y nutrientes con el riesgo de padecer CCR con distintos resultados y consistencia estadística.⁶⁵

El calcio, la fibra, la leche y derivados lácteos y los cereales se han asociado con un menor riesgo de cáncer colorrectal, mientras que el consumo de carnes rojas y carnes procesadas se ha relacionado con un incremento del riesgo. Además, existen datos reseñables de los potenciales efectos

preventivos del consumo de vitamina D, el ácido fólico, las frutas y verduras.

Los nutrientes y los alimentos pueden interactuar también con otros factores y modificar el riesgo de cáncer colorrectal. La dieta probablemente influye en la carcinogénesis colorrectal a través de distintos mecanismos ya sea por efectos directos sobre la respuesta inmune y la inflamación o por efectos indirectos como la sobrealimentación y la obesidad.

Se ha postulado también a la microbiota intestinal como un importante factor de la relación entre la dieta y el cáncer. El equilibrio en la composición de microbios intestinales es un hecho importante para el establecimiento y regulación de las respuestas inmune e inflamatoria mediante productos derivados bacterianos, como los ácidos grasos de cadena corta, ácidos biliares y vitaminas.^{66,67, 68}

El descenso en los niveles de este tipo de productos (por alteración de la microbiota o por alteración de la dieta) puede contribuir a la inflamación y posterior desarrollo de la enfermedad tumoral en el individuo. En algunos estudios en ratas, la administración de prebióticos y almidón resistente a bacterias, ha mostrado una disminución de la incidencia de neoplasia de colon.⁶⁹

2.9.2.1 Fibra

Existen datos contradictorios sobre la relación entre el consumo de fibra y el riesgo de CCR. Los mecanismos propuestos por los que la fibra reduciría el

riesgo de CCR son: la reducción en las concentraciones de agentes carcinógenos intestinales debido a la mayor masa fecal; la disminución del tiempo de tránsito, y la fermentación bacteriana de almidón resistente a ácidos grasos de cadena corta.⁷⁰ En los diferentes estudios epidemiológicos los resultados obtenidos son contradictorios ya sean a favor de la fibra como factor de reducción del riesgo de CCR⁷¹ o apreciando una asociación inversa entre el consumo de ciertos tipos de fibra y el desarrollo del tumor.⁷²⁻⁷⁷ En resumen en base a los datos existentes, la fibra ha sido incluida por el panel de expertos de la World Cancer Research Fund (WCRF) y el American Institute for Cancer Research (AICR) como factor protector contra CCR.⁷⁹ Un meta-análisis reciente concluye que el consumo de dietas con un aporte extra de 10 g/día de fibra reduce un 10% el riesgo de CCR.⁷⁸

2.9.2.2. Antioxidantes

Los agentes antioxidantes protegen a las células del estrés oxidativo, que puede promover la carcinogénesis mediante la inducción de mutaciones en los genes, daños en el ADN, inestabilidad genómica, alteración de la proliferación celular e inflamación.⁸⁰ . No se ha demostrado que el consumo rutinario de suplementos antioxidantes sea un factor protector de CCR, especialmente en las poblaciones que no presentan deficiencias.⁶⁵

2.9.2.3. Grasas

Existen resultados contradictorios sobre el efecto de la dieta grasa en el riesgo de desarrollo de CCR. Una dieta rica en grasas aumenta la excreción

intestinal de ácidos biliares, los cuales son metabolizados por las bacterias intestinales originando productos mediadores de la carcinogénesis y además puede inducir cambios en la composición microbiana del colon con la consiguiente formación de agentes que alteran en la respuesta inmune e inflamatoria a nivel colónico.

Dos estudios clínicos aleatorizados publicados en 2006 y 2007 no han demostrado que una dieta baja en grasa modifique la tasa de recurrencia de adenomas colorrectales ni el riesgo de CCR tras un período de 8 años de seguimiento.^{81,82} En resumen no hay evidencia de que la ingesta de grasa o de determinados tipos de grasa se asocie con mayor riesgo de CCR. Por lo tanto, las recomendaciones para modificar la ingesta de grasa con el propósito específico de prevención del CCR no parecen justificadas actualmente, a la espera de los resultados del ECA en desarrollo con suplementos de ácidos grasos omega-3.⁸³

2.9.2.4. Carne

En la revisión sistemática sobre la dieta y el cáncer publicada en 2015, por el WCRF/AICR concluyen que hay pruebas convincentes de que las carnes rojas y las carnes procesadas aumentan el riesgo de padecer CCR.⁷⁹

Se postula que los distintos productos de la pirólisis, (aminas heterocíclicas, hidratos de carbono aromáticos policíclicos y compuestos nitrosos), cuando la carne está muy cocinada o en contacto directo con el

fuego, pueden incrementar el riesgo de CCR, en especial en personas genéticamente predispuestas a transformar estos componentes en productos intermedios más activos.⁸⁴

Los resultados de los diversos metanálisis realizados muestran que el consumo de carne roja y carne procesada puede incrementar el riesgo de CCR, con un riesgo relativo aumentado (1,28) para la carne roja y para la carne procesada (1.20), aunque en uno de ellos, existe mayor asociación de la carne roja con la neoplasia de recto⁸⁶ y en el otro existía una mayor asociación con la carne procesada.⁸⁵ Resultados similares se extrapolan en relación con los adenomas de colon.⁸⁷

2.9.2.5. Vitamina D

Existen datos epidemiológicos y experimentales convincentes que avalan el efecto quimiopreventivo de la vitamina D frente al desarrollo del CCR.

La vitamina D regula directa o indirectamente entre el 3- 5% del genoma humano. Se la relaciona con una amplia gama de actividades anticancerígenas: inhibe la proliferación celular, estimula la diferenciación y la apoptosis celular, tiene efecto antiinflamatorio, inhibe la invasión celular localizada y la metástasis, y suprime la angiogénesis.⁸⁸

Las evidencias indican un mayor riesgo de CCR entre las personas con una ingesta de calcio inferior a 700-1000 mg/día. A la espera de nuevos resultados, se recomienda un aporte de vitamina D en la dieta que asegure un

nivel plasmático de 25 (OH)D mayor de 36 ng/ml.⁸⁵

2.9.2.6. Calcio

La capacidad del calcio ionizado para formar jabones insolubles con los ácidos grasos libres promotores de tumores y con los ácidos biliares en la luz del colon, llevó a la hipótesis de que el calcio tiene actividad frente a la carcinogénesis.⁸⁹ En resumen, las evidencias indican mayor riesgo de CCR entre las personas con una ingesta de calcio inferior a 700 a 1000 mg/día.

2.9.2.7. Leche y derivados

Se ha propuesto que los productos lácteos actúan como protectores frente al desarrollo de CCR por su alto contenido en calcio y vitamina D. Los estudios disponibles en la actualidad son contradictorios, aunque es probable que el consumo de leche constituya un factor protector contra CCR (una revisión muestra un efecto protector cuando el consumo de lácteos y derivados es superior a 250 g/día aunque únicamente en relación con los tumores del colon distal).⁹⁰ El potencial efecto protector del yogur merece una investigación más profunda. Por lo tanto, se considera razonable fomentar el consumo de leche y posiblemente del yogur para la prevención de CCR.⁸⁵

2.9.2.8. Vitaminas del complejo B

El complejo vitamínico B es esencial en la metilación, síntesis, estabilidad y reparación del DNA celular. Aun con resultados contradictorios, se recomienda una adecuada ingesta de folatos, puesto que se ha observado

sistemáticamente un aumento de riesgo de CCR en los casos de déficit de folato. Por el contrario, se disponen de escasos datos que relacionen el déficit de otras vitaminas del complejo B y el riesgo de CCR.⁶⁵

2.9.2.10. Cereales

De forma general es razonable recomendar un aumento del consumo de cereales para ayudar a reducir el riesgo de cáncer colorrectal. Además de su alto contenido de compuestos bioactivos, los cereales representan una fuente de carbohidratos de alta calidad, con un bajo índice glucémico, debido a su lenta digestión y absorción. A pesar de que la evidencia epidemiológica no es concluyente en la relación que existe entre el índice glucémico y el CCR, el consumo de cereales se ha asociado con una disminución de los niveles de insulina en ayunas y un descenso de la sensibilidad a la insulina. Dada la evidente función de la insulina en estimular el crecimiento celular, el consumo de cereales puede ejercer un efecto beneficioso sobre la carcinogénesis colorrectal al disminuir los niveles plasmáticos de la misma.^{91,92}

2.9.3 OBESIDAD

La obesidad aumenta el riesgo de cáncer de colon en ambos sexos, aunque la asociación es mayor en el sexo masculino. Se dispone de amplia bibliografía que relaciona el sobrepeso, la obesidad y especialmente la adiposidad abdominal, como factores implicados en el desarrollo de CCR. El riesgo aumenta en un 2-3% por cada unidad de aumento del índice de masa

corporal y del perímetro abdominal.⁸⁹

Aunque los mecanismos exactos de su asociación con la carcinogénesis no están claros, varios trabajos señalan que la resistencia a la insulina y el aumento de señalización de la insulina y del factor de crecimiento insulin-like en individuos con exceso de peso, pueden mediar el efecto.⁹²

2.9.4 TABACO

En las revisiones de estudios previos a 1970 no se encontró asociación entre tabaco y CCR. Sin embargo, el seguimiento de algunos de estos estudios a más largo plazo (30-40 años) muestra un aumento del riesgo de CCR en los individuos que consumen tabaco. Los resultados de un metanálisis de 2008, muestran una asociación entre el consumo de cigarrillos y el desarrollo de adenomas colorrectales, con riesgos relativos diferenciados para los fumadores actuales (RR 2.14), los exfumadores (RR 1.47) y los fumadores ocasionales (RR 1.82).⁹³

En estudios más recientes se demuestra que los fumadores activos tienen un mayor riesgo de cáncer de recto, pero no de colon.^{94,95}

2.9.5. ALCOHOL

El cáncer colorrectal ha sido vinculado al consumo excesivo de alcohol, probablemente asociado a los bajos niveles de ácido fólico en sangre que presentan estos individuos. Esta asociación se incrementa con el mayor consumo, de forma que una ingesta de 30-45 g/día presenta un riesgo relativo

de 1,16, y una ingesta > 45 g/día, de 1,41 (se considera que un consumo mayor de 25 gr/día de alcohol aumento el riesgo de desarrollo de CCR), aunque los resultados de los estudios son inconsistentes debido a diferencias en su diseño y a posibles factores de confusión.⁹⁰ En un metanálisis más reciente se muestra que la ingesta de alcohol se asocia tanto con el riesgo de cáncer de colon como de recto.⁹⁶

2.9.6 QUIMIOPREVENCIÓN. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y AINES

En una revisión sistemática de Flosmman et al⁹⁷, se demuestra que el uso regular de AAS y AINE se asocia con una reducción del riesgo de CCR, especialmente tras ser utilizados durante 10 o más años. Sin embargo esta asociación era consistente sólo con el uso de AAS en dosis ≥ 300 mg/día.

Los resultados de una revisión Cochrane⁹⁸ muestran que el ácido acetilsalicílico (AAS) reduce de forma significativa la recurrencia de adenomas tras 3 años de seguimiento (RR 0,77) y que el uso de AAS en dosis ≥ 300 mg/día durante al menos 5 años es efectivo en la prevención primaria de CCR, con una latencia de 10 años. Además muestran también que el uso de determinados AINEs (sulindaco y celecoxib) en la prevención de los adenomas colorrectales en pacientes con PAF a corto plazo favorece la regresión de los adenomas, pero no la eliminación o su prevención.

2.9.7. ESTATINAS

Los datos in vitro de los que se dispone muestran que la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) está

sobreexpresada en las células de la neoplasia colorrectal y el uso de las estatinas han evidenciado que induce a la apoptosis de las células tumorales.⁹⁹

Así mismo se ha determinado que el alelo de la Apolipoproteína E e4, relacionado con los niveles de LDL colesterol, puede proteger del adenoma y carcinoma del colon. Los ensayos clínicos observacionales realizados en humanos sugieren la existencia de una asociación inversa entre el riesgo de CCR y el uso prolongado de estatinas e incluso se ha propuesto que el uso de las estatinas puede tener un efecto sinérgico con AINES o AAS en este tipo de tumor.¹⁰⁰

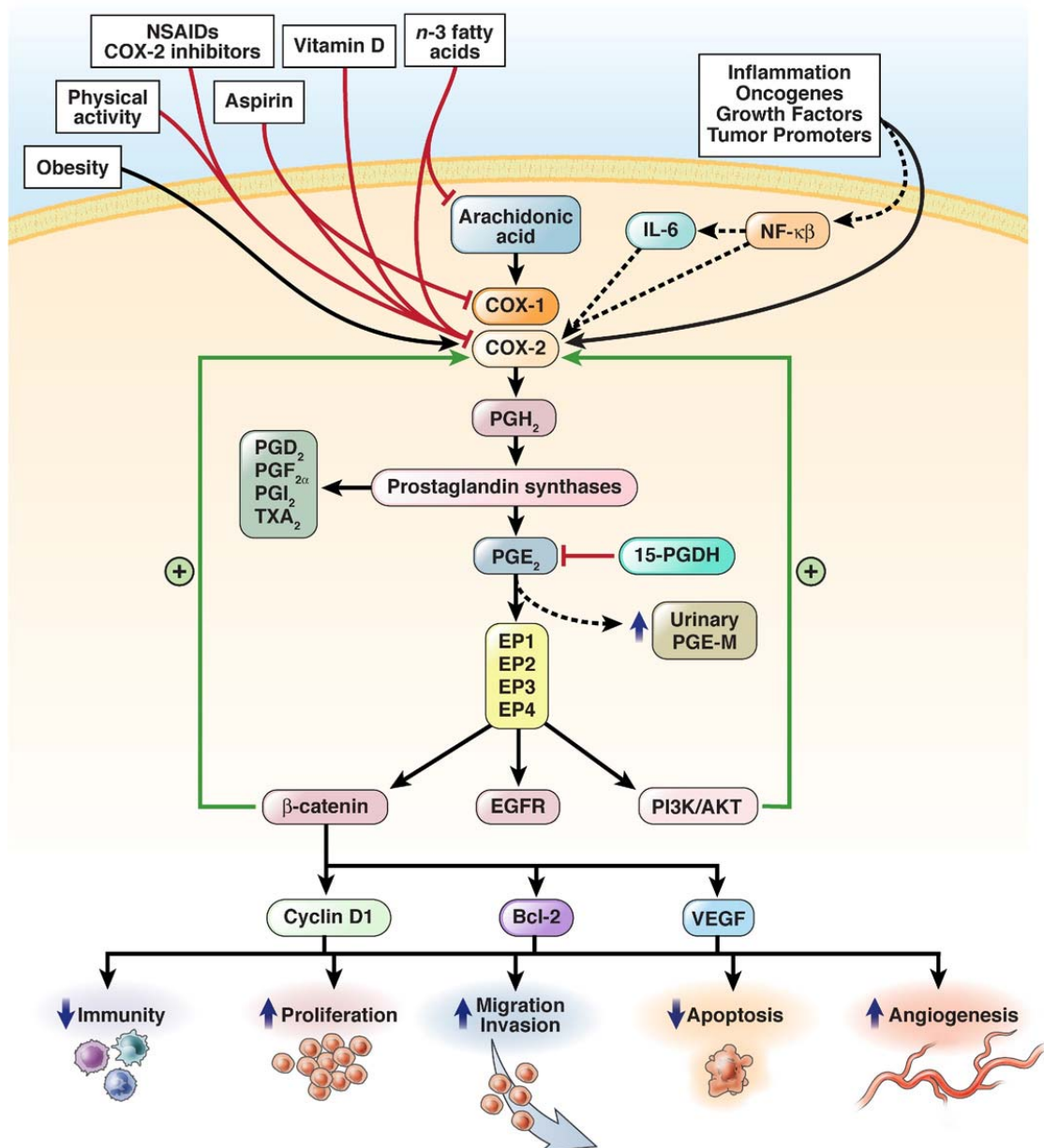


Figura 10. Mecanismos inflamatorios relacionados con la dieta, estilos de vida y medicación, implicados en el desarrollo de CCR.
Chan, A. Gastroenterology 2010;138:2029-2043.

2.10 PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CANCER COLORRECTAL

El termino cribar deriva del latín y significa seleccionar rigurosamente.¹⁰¹
El concepto de cribado referido a la salud consiste en aplicar pruebas diagnosticas en una persona asintomática con objeto de detectar precozmente una enfermedad^{102,103}

El cribado fue definido por la OMS en 1957 como la “identificación presuntiva, con la ayuda de pruebas, exámenes u otras técnicas susceptibles de aplicación rápida, de los sujetos afectados por una enfermedad o por una anomalía que hasta entonces había pasado desapercibida”.

Los primeros datos que confirman el beneficio de dicha estrategia sanitaria datan de los años 1940 y se refieren al diagnostico precoz de enfermedades infecciosas. Cuando la estrategia de cribado se aplica a una determinada población, se denomina cribado poblacional¹⁰⁴

El CCR es un tumor prevenible y curable en el 90% de los casos si se detecta en fases precoces, y en el que se ha demostrado que la implantación de programas de cribado poblacional reduce la incidencia y mortalidad^{105,106}

En el caso del CCR el objetivo del cribado es la detección de la presencia de lesiones precancerosas (pólipos) o de tumores en individuos asintomáticos, permitiendo así el tratamiento precoz y el aumento de la supervivencia. La lesión precursora, el pólipo, es generalmente de lento crecimiento y fácilmente identificable, y sobre la que se puede actuar mediante polipsectomía. El período desde la primera aparición de un pólipo hasta el desarrollo del tumor oscila entre 5 y 15 años.^{105,106,107}

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

Existe evidencia contrastada, desde comienzos de la década de los 90, de que la polipsectomía endoscópica durante la colonoscopia disminuye claramente la incidencia de la enfermedad^{108,109,110,111}

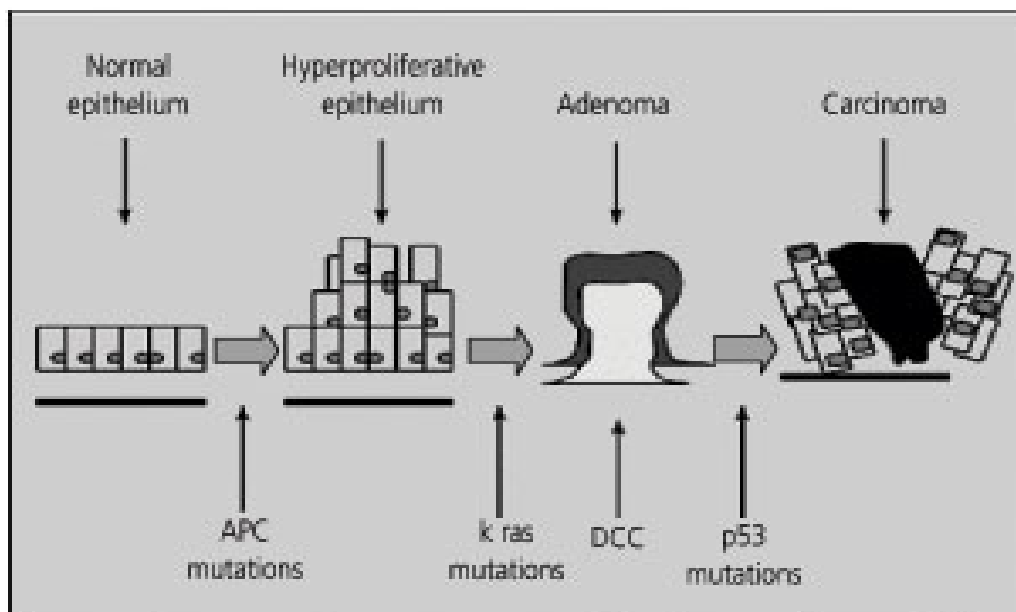


Figura 11. Secuencia adenoma carcinoma. Tomada de Hardy RG, BMJ 2000

2.10.1 Coste-efectividad del cribado de CCR en población de riesgo intermedio.

El CCR es una patología que, por su elevada prevalencia, incidencia y morbilidad, se puede beneficiar de un programa de cribado. En 1968, Wilson y Junger¹¹², con el patrocinio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publican un texto que define los criterios que deben regir el cribado

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

poblacional de las enfermedades, y que supone una referencia ineludible hasta la actualidad. El CCR es una enfermedad que cumple todos los criterios propuestos y que, por tanto, debe ser incluido en los programas de cribado:

- Constituye un problema de salud importante
- Existe un tratamiento específico y se cuenta con los recursos necesarios para su diagnóstico y tratamiento.
- Tiene un estado latente durante el que se puede detectar.
- Se conoce la historia natural de la enfermedad
- Existen pruebas adecuadas para el cribado y para el diagnóstico.
- Existe un consenso acerca de quiénes tratar como pacientes.
- Su tratamiento es más efectivo cuando se diagnostica en un estadio precoz.
- El coste total del programa de cribado, incluyendo diagnóstico y tratamiento de los casos detectados, es asumible económicamente en nuestro contexto sanitario.

Por otra parte, un programa de cribado de CCR es compatible con los protocolos de asistencia sanitaria existentes y coincide con las recomendaciones de multitud de organismos nacionales e internacionales.

Los resultados de dos revisiones sistemáticas demuestran que el cribado del CCR es coste-efectivo en relación con la no realización de cribado.^{113,114} Los estudios de coste-efectividad deben valorarse en cada contexto y únicamente representan aproximaciones a la práctica clínica de cada medio. La

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

efectividad del cribado se mide en años de vida ganados ajustados a calidad de vida (AVAC) al prevenir el CCR y aumentar las cifras de supervivencia. El cribado del CCR, incluso en el caso de que el cumplimiento sea imperfecto, reduce significativamente la mortalidad por este tumor y los costes son inferiores que los debidos al cribado de otras patologías (cáncer de mama o cérvix) en cuanto a AVAC ganado.^{115,116}

Es fundamental clasificar el nivel de riesgo individual de padecer CCR. Por tanto, la primera consideración que se debe tener en cuenta en el cribado de esta patología es determinar si el paciente presenta un riesgo bajo, medio o elevado. Aunque el CCR es más probable en individuos con riesgo moderado o alto, a escala poblacional la mayoría de los casos inciden en personas con riesgo medio. Para la valoración del riesgo de un individuo en relación con el desarrollo de esta patología es fundamental la evaluación de los antecedentes personales y/o familiares.^{117,108}

Las dos estrategias básicas de cribado se basan en:

- análisis de las heces: detección de sangre oculta mediante test inmunológico (SOHi) y estudio de ADN.
- técnicas estructurales: sigmoidoscopia, colonoscopia y colonografía mediante escáner (TC).^{48,118-120}

Las principales técnicas diagnosticas empleadas en la actualidad son la

prueba de detección de sangre oculta en heces inmunológica (SOHi) anual o bienal, la sigmoidoscopia cada 5 años y la colonoscopia cada 10 años¹²⁰. Si el test de SOHi es positivo, o la sigmoidoscopia detecta lesiones reseñables, debe practicarse una colonoscopia ^{48,118-121}

- Análisis de sangre oculta en heces.

Los estudios realizados avalan de manera incuestionable la implantación de programas de cribado de CCR en la población de riesgo medio. ¹²²⁻¹²⁴ La principal limitación de las pruebas químicas (guayaco) de detección de sangre oculta en heces es el alto porcentaje de falsos positivos lo que implica la realización de un elevado número de colonoscopias. Por dicho motivo, en los últimos años se ha implantado una nueva prueba de detección de sangre oculta en heces inmunológica (SOHi) que detecta específicamente hemoglobina humana.¹²⁵ El test de SOHi no requiere de ninguna restricción dietética, precisa sólo una muestra, y duplica la tasa de verdaderos positivos y de detección de CCR. Por todo ello, es el método de elección en la actualidad.¹²⁶

En los últimos años han surgido diversos análisis basados en la determinación de biomarcadores, en especial de ADN fecal y en otros fluidos biológicos. Aunque no existen datos concluyentes, en el futuro pueden constituir una estrategia muy eficaz en el cribado poblacional del CCR ^{121,127}.

En diversos países europeos, incluido España, la estrategia de cribado

se realiza mediante el test de SOHi, con carácter bienal, seguido de una colonoscopia en los casos positivos ^{27,128,129}. Recientemente el Ministerio de Sanidad ha incluido el cribado del CCR mediante SOHi en la Cartera de Servicios Comunes ¹³⁰. La Comunidad de Madrid ha iniciado en el año 2015 un programa de cribado de cáncer de colon, mediante análisis de SOH inmunológico, con carácter bienal, en población de riesgo medio en edades comprendidas entre 50 y 69 años (incluye una población de 1.447.122 personas)*.

- Colonoscopia

La colonoscopia representa la estrategia inicial de cribado en población de riesgo medio en países como Estados Unidos, Alemania y Polonia. ¹³¹⁻¹³³ Un estudio de Zauber et al ¹³⁴ confirma la eficacia del cribado poblacional mediante colonoscopia y la reducción de la mortalidad por CCR en un 53% en el grupo de población a la que se le extirpó un adenoma colorrectal mediante polipectomía, tras un seguimiento de 23 años. Otro estudio polaco de Kaminski et al ¹³² basado en el programa de cribado del CCR mediante colonoscopia, objetiva que la coexistencia del sexo masculino, edad mayor de 60 años, fumador, con IMC > 30 y antecedentes familiares de CCR conlleva un riesgo aumentado de padecer neoplasia avanzada de colon.

Por otra parte, la colonoscopia constituye la prueba diagnóstica y terapéutica de confirmación en las personas incluidas en los programas poblacionales mediante test de SOHi o sigmoidoscopia. Por ello, la eficacia del

cribado depende en gran medida de la calidad de la técnica endoscópica. Para asegurar una correcta detección y posterior vigilancia de las lesiones es necesario que la colonoscopia sea completa y que se cumplan unos criterios de calidad bien definidos.¹³³⁻¹³⁸

Se considera que una colonoscopia es incompleta cuando no se logra explorar la totalidad del colon (no se alcanza el polo cecal). Ello conlleva la posibilidad de dejar de diagnosticar lesiones relevantes, por lo que en estos casos, se recomienda completar el estudio con una colonografía TC.^{139,140} Cuando la causa es una mala preparación del colon se debe especificar si se aconseja repetir la exploración o acortar el intervalo hasta la siguiente colonoscopia. La preparación inadecuada no debe superar el 10% de todas las colonoscopias.¹³⁸

Aunque algunas sociedades científicas preconizan otros procedimientos como son el análisis de ADN fecal, la colonografía TC y la cápsula endoscópica del colon, no existe ningún criterio científico establecido en la actualidad que permita incorporar dichos métodos en los programas de cribado poblacionales.

2.10.2. Coste-efectividad del cribado de CCR en población de riesgo aumentado/alto

Se calcula que en Europa, el 2% de la población de entre 45-70 años tienen historia familiar de CCR, lo que representa alrededor de 3 millones de personas.⁵⁵ En estudios poblacionales en EEUU se estima que alrededor del 5% de la población general tiene antecedentes familiares de primer grado de

CCR.⁵⁶

Los individuos que conforman los grupos de población de alto riesgo y/o riesgo aumentado de CCR son subsidiarios de programas de cribado o vigilancia específicos, primordialmente mediante técnicas endoscópicas¹⁴¹. Cuando en un individuo coexistan ambos tipos de factores (personales y familiares) la medida de prevención debe ir dirigida a la situación de mayor riesgo.

La aplicación adecuada de estas medidas conlleva una notable disminución de la mortalidad en esta población. Este grupo requiere una evaluación muy definida, multidisciplinar y protocolizada entre todos los profesionales implicados en la atención del CCR. Las pautas de vigilancia presentan algunas divergencias de criterio en esta población dependiendo de las guías clínicas (ver tabla de discusión). La técnica de cribado de elección en este grupo es fundamentalmente la colonoscopia, aunque algunos grupos están evaluando la rentabilidad del test de SOHi anual como método de cribado⁵⁸.

2.10.3. Otros aspectos relacionados con el cribado de cáncer colorrectal.

Un programa de cribado necesita de la aceptación social, clínica y ética, por parte de los profesionales sanitarios y de la población, de todos los elementos del programa. La participación de la población diana es el factor decisivo en la efectividad de un programa de cribado. Se necesita un nivel de participación elevado para que el impacto del mismo en la incidencia y mortalidad de la

enfermedad sea significativo. La eficacia real de un programa de cribado en la población objeto del programa dependerá de varios factores

- **Aceptación y adhesión** al programa por parte de la población y los profesionales sanitarios. Depende de la rapidez y comodidad de los procedimientos empleados en el programa, de la aceptación de la prueba y del tratamiento posterior al diagnóstico.
- **Garantizar la continuidad del programa de cribado.**
- **Disponibilidad de servicios especializados** para el diagnóstico y tratamiento de los casos detectados como positivos.
- **Cobertura amplia del programa de cribado.** La prueba de cribado debe llegar a todas o a la mayoría de personas que pueden beneficiarse y no solamente a una proporción de la población. La Guía Europea considera el límite inferior en el 45%, si bien lo adecuado sería llegar al 65% de la población diana.

La prueba de cribado empleada se considera el principal determinante de la participación. La aceptación de la colonoscopia es inferior a la de la sigmoidoscopia y a la de la SOHi.⁵⁰ Uno de los factores determinantes de la menor aceptación de la colonoscopia es que expone a pacientes sanos a un riesgo de efectos adversos¹⁵⁰: tiene una mortalidad asociada de 0,3 casos por 1.000 exploraciones, una tasa de perforación intestinal o hemorragia de 1-5 casos por 1.000 exploraciones y otras complicaciones como las infecciones y

las asociadas con la sedación, sobre todo en pacientes ancianos con problemas cardiovasculares. Las complicaciones ocurren fundamentalmente cuando se realizan procedimientos terapéuticos, mientras que una sedación superficial proporciona un alto nivel de satisfacción para el paciente y el médico, con un riesgo bajo de efectos adversos.¹⁵¹

La mejor estrategia para incrementar la respuesta al cribado de cáncer es el cambio en la organización, tanto en la provisión de personal como de los procedimientos clínicos necesarios.¹⁴⁴ Los resultados de una revisión sistemática muestran que, a pesar de que la comunicación del riesgo individual puede llevar a un aumento de la participación, este aumento no se puede atribuir a una toma de decisiones más informada¹⁴⁵. En algunos sistemas de salud, el médico de AP participa activamente en los programas de cribado de CCR asumiendo distintos roles, tales como los de facilitador, consejero y educador. En estos roles influye la comunicación entre atención primaria y atención especializada junto con otros factores individuales.¹⁴⁶ Otras estrategias que incrementan la tasa de participación son fomentar la coordinación entre todos los dispositivos de salud, incluidas AP y farmacias¹⁴⁷ o el contacto directo mediante un profesional entrenado no sanitario en lugar del envío de una carta de invitación.¹⁴⁸

En general se estima que la probabilidad de participar es mayor en los

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

sujetos mayores de 65 años, nivel educativo alto, percibir susceptibilidad al CCR, historia familiar de CCR y la presencia de síntomas gastrointestinales durante los 6 meses previos.¹⁴⁹

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS:

El cribado mediante colonoscopia en la población de riesgo elevado y alto de padecer cáncer colorrectal es una técnica coste-eficaz y permite identificar y extirpar lesiones colónicas adenomatosas. La resección endoscópica de dichas lesiones disminuye la incidencia y mortalidad por CCR en el grupo de población incluido en el programa.

4. OBJETIVOS

Los objetivos propuestos en el desarrollo del presente trabajo de investigación son los siguientes:

Objetivos principales

1. Estratificar el riesgo clínico en un grupo de población asintomática con antecedentes familiares de CCR. Se considera riesgo elevado cuando existen antecedentes familiares de CCR sin criterios clínicos de formas hereditarias (Bethesda y Ámsterdam) y riesgo alto si las familias cumplen criterios clínicos de formas hereditarias.

2. Establecer un programa de cribado mediante colonoscopia en el grupo de población de riesgo elevado y alto definido.

3. Detectar y extirpar mediante polipectomía endoscópica todas las lesiones colónicas subsidiarias y definir el grado de los adenomas.

4. Evaluar la tasa de detección de neoplasias colorrectales en dicho grupo poblacional

5. Analizar los hallazgos endoscópicos e indicar las pautas de vigilancia adecuada.

Objetivos secundarios

1. Comparar las tasas de diagnósticos según el riesgo personal y familiar definido: edad, número y parentesco de los familiares afectos, edad de presentación del CCR.

2. Evaluar los criterios de calidad globales de las colonoscopias

3. Establecer la tasa de complicaciones graves de la colonoscopia.

4. Identificar las familias con criterios clínicos y/o fenotipo de formas hereditarias y solicitar estudios moleculares y genéticos.

5. Analizar los hallazgos clínicos y endoscópicos a los 5 y 8 años de seguimiento.

6. Detectar el porcentaje de lesiones de intervalo a los 5 y 8 años.

7. Realizar colonoscopia a la población excluida del estudio por presentar síntomas.

8. Comparar los hallazgos endoscópicos en el grupo de población asintomática seleccionada con respecto a la población que presenta síntomas.

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

9. Establecer protocolos y circuitos de derivación multidisciplinares para la atención adecuada de la población de riesgo elevado y alto.

10. Implantar una consulta de prevención y alto riesgo de cáncer colorrectal que permita establecer los criterios de cribado y vigilancia de CCR.

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 MATERIAL:

Se trata de un estudio transversal descriptivo de base poblacional en la que la información se recoge a través de la realización de una colonoscopia de cribado en individuos seleccionados, para la valoración de los hallazgos endoscópicos, la calidad de la prueba endoscópica, la idoneidad de la misma como técnica de cribado, el seguimiento posterior de la población objeto del estudio a los 5 y 8 años y la creación de consultas de alto riesgo (CAR) de cáncer colorrectal.

5.1.1 Ámbito de actuación:

Comunidad autónoma de Madrid (CAM). Todo el estudio se ha llevado a cabo en el Hospital Universitario San Carlos con la colaboración de los centros de Salud de Atención Primaria de la CAM.

5.1.2 Periodo de inclusión y seguimiento:

El periodo de inclusión comprende desde Abril de 2005 a Abril de 2009. El seguimiento posterior se ha realizado en la consulta de prevención y alto riesgo del Servicio de Aparato Digestivo (CAR), así como mediante llamadas telefónicas.

5.1.3. Criterios de inclusión:

Se incluyeron hombres y mujeres asintomáticos, mayores de 50 años,

con cualquier antecedente familiar de primer grado de CCR y más de un antecedente de 2º grado de CCR. Además se incluyeron también hombres y mujeres asintomáticos, con los mismos antecedentes del apartado anterior, pero cuya edad fuera 10 años menor que la del familiar más joven afecto de CCR.

5.1.4. Criterios de exclusión permanente:

Se excluyen del estudio todos los individuos que cumplen alguna de las siguientes condiciones:

- Aquellos que presenten sintomatología sugestiva de enfermedad colorrectal: rectorragia; cambio del ritmo intestinal; síndrome constitucional; anemia.
- Un solo antecedente familiar de CCR de 2º grado.
- Cualquier antecedente de CCR de 3º grado.
- No cumplen los criterios de edad.
- Comorbilidad grave que implique un mal pronóstico a corto plazo.
- Realización en los últimos 2 años de colonoscopia, siempre que se documente la validez del estudio, al margen de cuál haya sido el motivo.
- Antecedentes personales de extirpación de lesiones polipoideas.

5.1.5 Grupos de estudio

- **Grupo 1:** Población de riesgo elevado y alto que cumple los criterios de inclusión y en la que se practica colonoscopia de cribado.

- **Grupo 2.** En este grupo se integran todos los pacientes con antecedentes familiares de CCR pero que presentan síntomas sugerentes de enfermedad colorrectal activa, y que, por tanto, se excluyen del grupo 1. A este grupo también se le practica colonoscopia diagnóstica.

5.1.6. Instrumentos:

5.1.6.1 Indicadores de calidad de la colonoscopia.

Conjunto de criterios establecidos por guías clínicas y grupos de consenso, que debe cumplir una colonoscopia de cribado para considerarla de calidad. Los criterios valoran una amplia gama de aspectos de la prueba endoscópica que comprenden factores dependientes del endoscopista (tasa de detección de adenomas), grado de limpieza del colon (aplicando alguna de las escalas existentes a dicho efecto; la más utilizada es la escala de Boston), registro del numero y gravedad de complicaciones así como la posibilidad de control endoscópico de las mismas, grado de adecuación en la indicación de la prueba, administración de sedación, tasa de lesiones endoscópicas detectadas y vigilancia posterior de la población en función de las lesiones detectadas y los antecedentes personales y familiares del individuo, tiempo de espera del

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

individuo hasta la realización de la prueba, etc

INDICADORES DE CALIDAD DE LA COLONOSCOPIA
<ol style="list-style-type: none"> 1. Indicaciones inapropiadas (EPAGE): inferior al 20% 2. Tiempo de espera para exploraciones diagnósticas: inferior a 4 semanas 3. Intervalos de vigilancia adecuados 4. Preparación del colon buena o muy buena: > 95% valorable e impresión de haber excluido con aceptable precisión la presencia de pólipos igual o superiores a 5mm 5. Tiempo medio de inserción: <10 min 6. Intubación cecal por endoscopista: > 90% del total de la colonoscopia 7. Adenomas detectados: total > 20% (mujeres: > 15%; varones > 25%) 8. Tiempo medio de retirada: >6 min 9. Sedación: el 95% de los pacientes satisfechos o muy satisfechos 10. Obtención de biopsias de colon en estudio de diarrea crónica 11. Número y distribución de biopsias en la EII: una biopsia de cada cuadrante cada 10cm (entre 28 y 32 biopsias) 12. Resección de pólipos <2cm sin necesidad de cirugía 13. Perforación relacionada con la colonoscopia: <ol style="list-style-type: none"> a) < 1/500 colonoscopias totales b) < 1/1000 colonoscopia de cribado <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia pospolipectomía: <1% 14. Control endoscópico de la hemorragia pospolipectomía: >90%

Tabla 9. Colonoscopia de calidad. Tomada de Gonzalez-Huix y col.¹⁷⁰

5.1.6.2 Criterios de Bethesda y Ámsterdam

Comprenden un conjunto de criterios bien establecidos para el diagnóstico de síndrome de Lynch (también llamado CCR hereditario no asociado a poliposis). A pesar de su mayor sensibilidad, se estima que entre 6-25% de los pacientes portadores de mutaciones germinales no se detectan con estos criterios. Por ello, se propugna determinar estudios de inmunohistoquímica del sistema reparador de ADN (MMR) o inestabilidad de microsatélites (IMS) en todos los pacientes con CCR o, al menos, a los menores de 70 años.⁶⁴ Es obligado realizar una pauta de vigilancia bien establecida para detección de tumores colorrectales y extracolónicos^{49,52,60-63}

En nuestro estudio solo hemos tenido en cuenta a la hora de analizar los resultados, el cumplimiento del criterio de Bethesda 1, 4 y 5 y los criterios de Ámsterdam.

5.1.6.2.1 Criterios de Ámsterdam I:

1. tres o más familiares con CCR confirmados histológicamente, uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos,
2. dos o más generaciones sucesivas afectas,
3. uno o más casos diagnosticado antes de los 50 años,
4. se ha descartado la existencia de poliposis adenomatosa familiar.

5.1.6.2.2 Criterios de Ámsterdam II:

1. tres o más familiares con cáncer asociado al síndrome de Lynch: cáncer colorrectal, endometrio, intestino delgado, uréter, pelvis renal, uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos

2. dos o más generaciones sucesivas afectas

3. uno o más casos diagnosticado antes de los 50 años

4. se ha descartado la existencia de poliposis adenomatosa familiar.

5.1.6.2.3 Criterios de Bethesda:

1. Bethesda 1. CCR diagnosticado antes de los 50 años.

2. Bethesda 2. CCR sincrónico o metacrónico u otro tumor asociado al síndrome de Lynch (CCR, endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter, pelvis renal, vía biliar, intestino delgado, cerebro, glándulas sebáceas y queratoacantomas).

3. Bethesda 3. CCR con criterios histológicos sugerentes, diagnosticado antes de los 60 años: indiferenciado; mucinoso-células en anillo de sello, patrón de crecimiento medular, reacción linfocítica infiltrante.

4. Bethesda 4. CCR con uno ó más familiares de primer grado con un tumor asociado al síndrome de Lynch, uno de ellos antes de los 50 años.

5. Bethesda 5. CCR con dos ó más familiares de primer o segundo grado con un tumor asociado al síndrome de Lynch, independientemente de la edad.

5.2. MÉTODOS:

5.2.1 Planificación del estudio:

En el año 2005 la Comunidad de Madrid a través de la Consejería de Sanidad plantea la necesidad de instaurar un programa de cribado de CCR en población de riesgo elevado y alto, que permita atender las necesidades crecientes de esta población. Por ello, se diseña un protocolo de estudio y se establece como hospital de referencia al Hospital Clínico Universitario de Madrid, Servicio de Endoscopias y de Aparato Digestivo, con la colaboración de los centros de Salud de Atención primaria. El programa se dota de financiación específica con objeto de constituir un equipo de trabajo de cribado compuesto de personal administrativo, auxiliar de enfermería, enfermería, anestesiólogo y gastroenterólogo.

5.2.2 Plan de difusión

La difusión del programa se realiza a través de la información proporcionada a los médicos de familia de los Centros de Salud y de los hospitales de la Comunidad de Madrid. Se incide en actualizar el conocimiento de los médicos de Atención Primaria sobre el CCR mediante la edición de

dípticos informativo referente al cribado del CCR. También se lleva a cabo un plan de difusión en diferentes medios de comunicación.

5.2.3 Proceso de invitación y selección de la población

Los individuos son invitados a participar en el estudio a través de la información proporcionada por sus médicos de familia o bien se ponen en contacto telefónico directamente con la unidad administrativa del proyecto. En todos los casos, los individuos que solicitan participar en el estudio son citados en una consulta médica concreta (consulta de cribado) ubicada en el Servicio de Endoscopias del Hospital Universitario de San Carlos.

5.2.4 Organización y gestión del estudio

5.2.4.1 Consulta de cribado. Está coordinada por un médico especialista en aparato digestivo con amplia experiencia endoscópica que garantiza su funcionamiento. En ella se integran personal administrativo y de enfermería, además de un especialista médico en anestesiología, y dispone del material necesario. El objetivo es garantizar la independencia de la misma y un funcionamiento diferenciado de la actividad asistencial normal del Servicio. En ningún caso se debe interferir con la actividad diaria de las consultas ni de las unidades de endoscopia correspondientes. Dicha consulta dispone de una agenda concreta de citaciones en turno de tarde, y en ella se recogen los datos demográficos, clínicos y patológicos de los pacientes así como los árboles genealógicos donde se incluyen los familiares de primer,

segundo y tercer grado, y los casos de cánceres en la familia. Siempre que fue posible se corroboró la información obtenida mediante informes clínicos.

Si el paciente cumplía los criterios de inclusión se le informaba detalladamente de las implicaciones de la colonoscopia, se solicitaba análisis de coagulación y se programaba la exploración. Los pacientes que tenían antecedentes familiares de CCR pero que presentaban síntomas sugerentes de procesos colorrectales son excluidos del grupo de estudio, pero se realiza igualmente colonoscopia con los mismos criterios de calidad. Todas las colonoscopias se han realizado en una agenda especial, en turno de tarde también, fuera de la labor asistencial cotidiana.

5.2.4.2 Función del coordinador médico en la consulta inicial de cribado: 1. recoger detalladamente la historia clínica familiar y personal, así como el árbol genealógico; 2 establecer los criterios de inclusión y exclusión; 3 informar de manera exhaustiva de las implicaciones del estudio y recabar la solicitud del consentimiento informado; 4, identificar a los individuos con criterios clínicos de formas hereditarias con objeto de plantear estudios moleculares y genéticos.

5.2.4.3 Características de la colonoscopia

Todas las colonoscopias se han practicado en módulos de trabajo específicos con recursos suficientes para proporcionar la calidad exigida. Han sido realizadas por varios médicos, incluido el coordinador de la unidad de

cribado, y con notoria experiencia en el diagnóstico y tratamiento correcto de los diferentes tipos de lesiones colónicas. En todos los casos la colonoscopia se ha practicado con criterios de calidad y sedoanalgesia aplicada por un médico anestesiólogo integrante del equipo de cribado, según los requerimientos del paciente. Se han extirpado todas las lesiones susceptibles de polipsectomía y se ha constatado en el informe la inserción en el ciego, las características de las lesiones extirpadas y las fotografías digitales adecuadas. En aquellos casos en que no se pudo completar la colonoscopia óptica por problemas técnicos, se practicó a continuación una colonografía virtual mediante escáner. Así mismo, si la preparación del colon era deficiente se programaba un nuevo estudio haciendo énfasis en la toma de laxantes.

5.2.5 Sistema de recogida de datos y análisis de los resultados

Todos los datos médicos recopilados en los cuestionarios basales, los resultados de la colonoscopia, los datos histológicos de las biopsias y polipsectomía han sido recogidos en una base de datos a partir de la cuál puede procesarse y analizarse toda la información

5.2.6 Comunicación de resultados y desarrollo del estudio.

En todas las circunstancias la información médica de los resultados y los seguimientos posteriores ha sido proporcionada por el médico coordinador del estudio lo que ha permitido unificar criterios.

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

1º Si la colonoscopia es normal, el médico responsable del programa informa al paciente y le entrega un informe en el que recomienda la pauta de vigilancia.

2º Si se extirpan pólipos colónicos no subsidiarios de cirugía, se le entrega al paciente una nueva cita con objeto de informarle del estudio histológico e indicarle la pauta de vigilancia.

3º En aquellos casos de neoplasias avanzadas susceptibles de cirugía y cáncer colorrectal, se le informa detalladamente al paciente y se establecen los protocolos de derivación quirúrgicos del hospital.

4º Si el paciente cumple criterios clínicos que hagan sospechar formas hereditarias de CCR (criterios de Bethesda y/o Ámsterdam) ó se detecta poliposis en la colonoscopia, se establece el circuito asistencial para determinar estudios moleculares y/o genéticos.

5.2.7 Criterios de vigilancia tras colonoscopia inicial:

Los criterios de vigilancia asumidos tras las colonoscopia han sido:

5.2.7.1. Población de riesgo elevado:

- Si la colonoscopia basal es normal y cumple criterios de calidad, se recomienda una colonoscopia a los 5 años en aquellos casos de riesgo elevado. Igual pauta se establece si se detectan 1 ó 2 adenomas de pequeño tamaño (adenomas de bajo riesgo). En el caso de extirpar 3 ó más adenomas

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

de bajo grado, o un adenoma avanzado < de 2 cm, se recomienda la siguiente colonoscopia a los 3 años de la anterior. Si se detecta un adenoma avanzado > de 2 cm se aconseja repetir el estudio un año después. El intervalo entre las posteriores colonoscopias de vigilancia va a depender de los hallazgos de la exploración previa.

- En aquellos casos en que se extirpe un pólipo sésil > 1 cm se indica repetir la colonoscopia a los 3-6 meses con objeto de tomar nuevas biopsias.

- Si se detecta un pólipo maligno (pT1N0M0) y se considera que la polipectomía endoscópica es suficiente, se efectúa una nueva colonoscopia con toma de biopsias de la zona de resección en un periodo inferior a 2-3 meses, con el fin de confirmar la resección completa de la lesión. Según los hallazgos, se pauta la vigilancia posterior.

- Si el pólipo malignizado cumple criterios quirúrgicos, o se detecta un cáncer colorrectal se remite al paciente al Servicio de Cirugía según el protocolo previamente establecido.

5.2.7.2 Población de riesgo alto:

En estos pacientes se individualiza el seguimiento según los criterios de las guías de prevención y el resultado de los estudios genéticos.

5.2.8 Implicaciones éticas:

El estudio respeta de manera escrupulosa los criterios fundamentales

establecidos en la Declaración de Helsinki, convenio del Consejo de Europa de los Derechos Humanos, declaración Universal de la Unesco, así como los requisitos establecidos en la legislación española vigente. Todas las personas incluidas reciben la información pertinente de los objetivos, métodos, y procedimientos del estudio y firman su consentimiento por escrito. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de investigación clínica del Hospital Universitario de San Carlos.

5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio epidemiológico observacional descriptivo de 1229 sujetos seleccionados de la población general a los que se añade una muestra adicional de 185 individuos que no cumplen criterios de inclusión pero a los que se les estudia igualmente.

5.3.2 Variables del estudio

Se obtuvieron datos de variables sociodemográficas: edad, sexo y antecedentes familiares de cáncer colorrectal (número, grado de parentesco, sexo del familiar y edad en el momento del diagnóstico del tumor). Además se estudiaron variables anatomopatológicas en relación con las lesiones endoscópicas diagnosticadas que incluyen existencia de pólipos y lesiones neoplásicas, subtipos histológicos de los pólipos, tamaño, morfología y grado de displasia de los mismos así como el estadiaje anatomopatológico y de

extensión de las neoplasias. Se estudiaron también variables clínicas que incluyen los criterios clínicos de sospecha de CCR hereditario.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Las variables cuantitativas que siguen una distribución normal se resumen con la media y desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas que no se ajustan a dicha distribución se presentan con la mediana y el rango intercuartílico (RIC).

5.3.3 Estimación y test de hipótesis:

La estimación y el test de hipótesis fueron los procedimientos utilizados para el análisis estadístico de las variables estudiadas.

5.3.3.1 Test de hipótesis:

Se ha utilizado el test de significación estadística para comprobar si los datos obtenidos relativos a la muestra soportaban nuestra hipótesis alternativa con respecto a la población. El error alfa (tipo I) definido para la hipótesis nula se determinó de antemano en 0.05.

5.3.3.2 Estimación:

5.3.3.2.1 Puntos de estimación:

Se han empleado como puntos de estimación de la población la media y la mediana en las variables cuantitativas, mientras que en las cualitativas se usó el porcentaje.

5.3.4 Estadística analítica

La relación entre variables cualitativas se evaluó mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson (prueba exacta de Fisher en tablas de 2x2), en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Para la evaluación de hipótesis de tendencia lineal de las proporciones se aplicó el test de chi-cuadrado de tendencia lineal. La comparación de variables cuantitativas entre dos grupos independientes se realizó mediante la prueba T de Student. Para la comparación de más de dos grupos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA). El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 15.0.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 CALIDAD DE LA COLONOSCOPIA

Se han evaluado los criterios establecidos de calidad de la colonoscopia de cribado, excepto la tasa de detección de adenomas y el tiempo de retirada del endoscopio.

6.1.1 Administración de sedación.

Se realizó sedación bajo vigilancia de anestesiólogo en la totalidad de los individuos de la muestra (100%).

6.1.2 Numero de colonoscopías no tuteladas del endoscopista.

Los médicos al cargo de la realización de las endoscopias eran facultativos especialistas en Aparato Digestivo con cualificación específica como endoscopistas y amplia experiencia (al menos 200 colonoscopias realizadas durante el año previo y 50 polipectomías en los dos años previos al inicio del programa).

6.1.3 Tasa de intubación cecal.

La colonoscopia fue completa (intubación cecal) en 1103 individuos (97.7 %). En los 26 individuos en que no fue posible realizar la exploración completa, se finalizó el estudio con la realización de colonoscopia TC con el objeto de descartar lesiones en los tramos no valorados del colon.

6.1.4. Grado de limpieza del colon.

No se realizó clasificación del grado de limpieza de acuerdo a las

escalas pertinentes conocidas. De forma subjetiva el endoscopista clasificaba la preparación del colon como adecuada o deficiente, en cuyo caso se citaba nuevamente al sujeto para repetir la exploración. Un total de 26 colonoscopias fueron calificadas como deficientes (2.3%).

6.1.5. Calidad de las polipectomías realizadas y tasa de recuperación de los pólipos extirpados.

Se realizo polipectomía endoscópica de acuerdo a la metodología convencional aceptada, en los 432 individuos (38.3%) que presentaron lesiones colónicas, recuperándose para estudio histológico 911 pólipos. No se precisó la derivación de ningún sujeto a cirugía para extirpación de lesiones polipoideas no resecables mediante polipectomía endoscópica.

En cuanto a la tasa de recuperación de pólipos, esta fue superior al 90% (911 pólipos recuperados de un total de 985 pólipos extirpados)

6.1.6. Tasa de complicaciones.

Únicamente se registró una complicación (hemorragia tardía postpolipectomía de una lesión extirpada en el colon derecho) que precisó hospitalización y cirugía (sutura vascular), con evolución posterior del paciente de forma favorable. Se traduce en una tasa de complicaciones de 0.88 / 1.000 colonoscopias.

6.2. DESCRIPCION DE LA MUESTRA DE INDIVIDUOS INCLUIDOS EN EL PROGRAMA DE CRIBADO (GRUPO 1)

6.2.1. Sexo:

De la muestra total de 1129 individuos incluidos en el estudio, 452 (40%) eran hombres y 677 (60%) eran mujeres (Figura 12). Además se realizó colonoscopia a otros 185 individuos excluidos del estudio por presentar sintomatología compatible con origen colónico, de los cuales 66 (35.6%) fueron hombres y 119 (64.4%) mujeres.

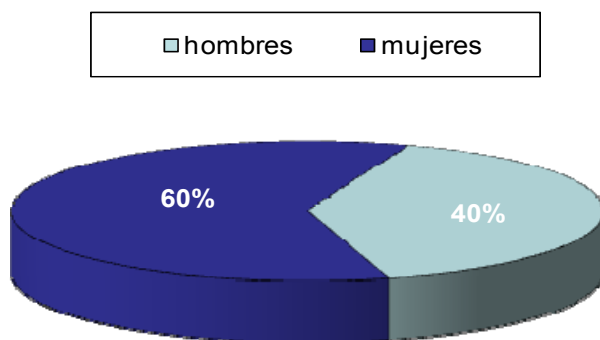


Figura 12. Distribución de la población por sexo (frecuencia relativa)

6.2.2. Edad:

La edad media de los participantes fue de 52.92 años (rango 27-79; desviación típica 9,6) para los hombres y 53.4 años (rango 18-82; desviación típica 9.9) para las mujeres.

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

Los sujetos fueron clasificados según su edad en los siguientes grupos: <19 años, 20-24 años, 25-29 años, 30-34 años, 35-39 años, 40-44 años, 45-49 años, 50-54 años, 55-59 años, 60-64 años, 65-69 años, 70-74 años, 75-79 años y 80 años o más. Del total de la muestra, la franja de edad con mayor frecuencia de individuos, fue entre 50-54 años con 225 personas (19.9%), seguida en orden de frecuencia por 192 (17%) sujetos de edad entre 45-49 años y 185 (16.4%) con edad entre 55-59 años. Las dos franjas de edad con menor frecuencia fueron entre 15-19 años con un individuo (0,1%) y con 80 o más años con 2 sujetos (0.2%). (figura 13).

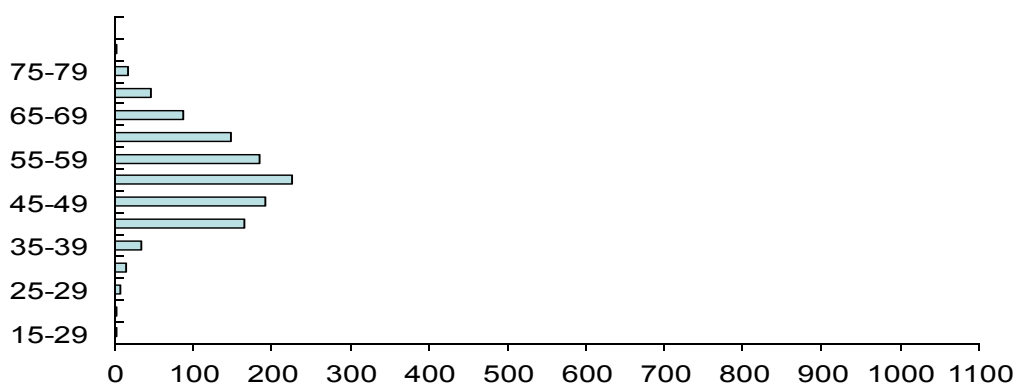


Figura 13. Distribución de la muestra por edad (años)

6.2.3. Numero de familiares afectos de CCR:

En la muestra estudiada todos los individuos presentaban al menos un familiar ya fuese de primer grado (padres, hijos, hermanos) o de segundo grado

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

(abuelos y tíos) afecto de CCR (criterio de inclusión). Los sujetos se clasificaron en tres grupos en función de si los familiares afectados eran solo de primer grado (FPG), si eran solo de segundo grado (FSG) o si presentaban familiares de ambos tipos de parentesco. Del total de individuos incluidos, 926 (82%) referían únicamente FPG afectados y 203 (18%) sujetos referían FPG y FSG afectados de neoplasia. (Figura 14). Destacamos el hecho de que en nuestra población todos los individuos incluidos presentaban al menos un FPG afecto, independientemente de la presencia o no de FSG con tumor.

Además en los individuos con FPG se establecieron dos grupos: 993 sujetos (88%) que únicamente referían un FPG, y 136 sujetos (12%) con 2 o mas FPG afectados (Figura 14).

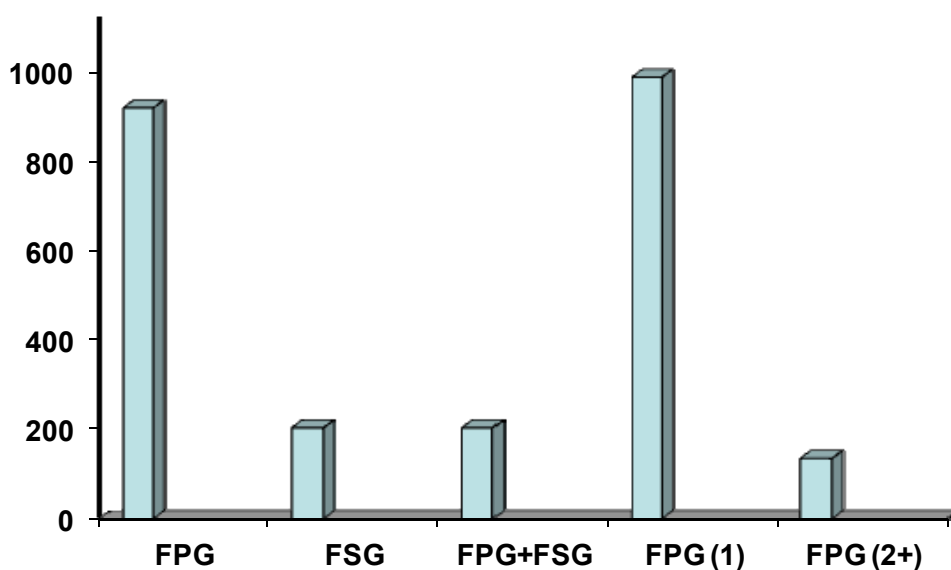


Figura 14. Distribución según el número de familiares afectados de CCR

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

Si atendemos a la edad de presentación del tumor en el FPG, 316 individuos (28%) referían un FPG con edad \leq a 60 años en el momento del diagnóstico, y en 813 sujetos (72%) el familiar presentaba una edad superior a los 60 años cuando se diagnosticó el tumor.

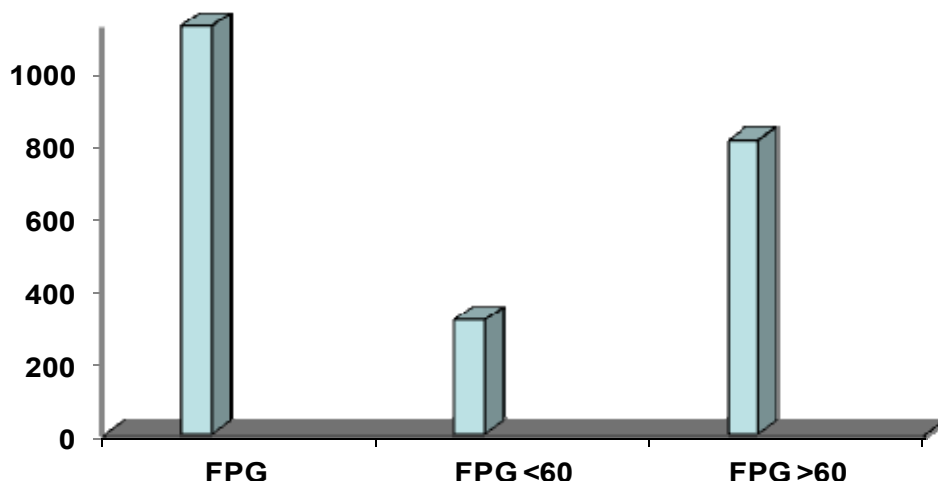


Figura 15. Distribución según la edad del FPG

6.2.4. Antecedentes familiares que cumplen criterios de Bethesda y/o Ámsterdam para diagnóstico de Síndrome de Lynch.

De los 1129 individuos de la muestra, 417 (36.6%) cumplían criterios de Ámsterdam y/o Bethesda para diagnóstico de CCR hereditario. Se dividió este grupo en cuatro categorías según cumplieren el criterio de Bethesda 1, 4, 5 o criterios de Ámsterdam.

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

Se observó que 158 sujetos (14%) referían antecedentes familiares que cumplían el criterio de Bethesda 1, 120 (10.6%) cumplían el criterio de Bethesda 4, 313 sujetos (27.7%) cumplían el criterio de Bethesda 5 y 5 (0,4%) cumplían criterios de Ámsterdam. (Figura 15).

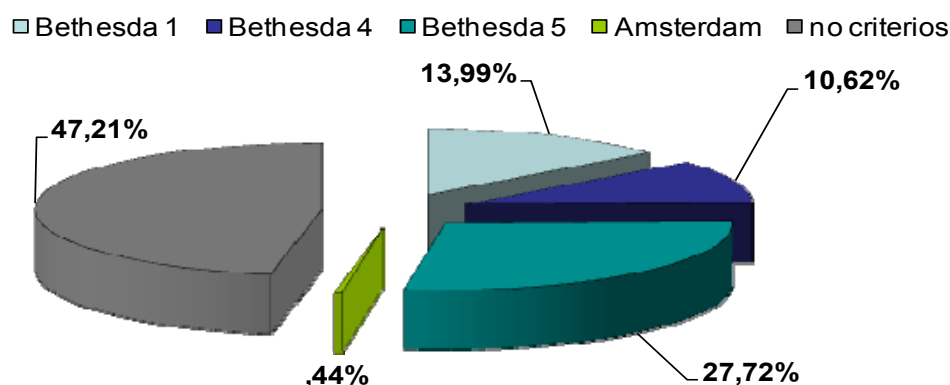


Figura 16. Distribución según cumplimiento de criterios de CCR hereditario

La edad media de los individuos en función del cumplimiento de estos criterios, oscilaba entre los 46,44 años en el caso de cumplir criterio de Bethesda 1 y los 53,18 años de los que cumplían Bethesda 5. En todos los subgrupos de individuos independientemente del criterio de CCR que cumplían, se observó que la edad media fue inferior. Comparada con la edad media de los individuos que no cumplían dichos criterios, se apreciaron diferencias

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

estadísticamente significativas en todos los grupos, excepto en los individuos que cumplían criterios de Bethesda 5. ($p>0.001$)

En la tabla siguiente se recogen los datos expuestos (tabla 9).

	Bethesda 1	Bethesda 4	Bethesda 5	Ámsterdam	Bethesda/ Ámsterdam
edad media	46.44	45.78	53.18	42	51.63
p	$p>0.001$	$p>0.001$	$P=0.919$	$P=0.01$	$p>0.001$

Tabla 10. Edad media según criterios de CCR hereditario

6.3 DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES DETECTADAS EN LA COLONOSCOPIA EN LOS INDIVIDUOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS DEL PROGRAMA DE CRIBADO

6.3.1 Distribución de las lesiones polipoideas en la muestra de sujetos incluidos en el programa de cribado (GRUPO 1).

En nuestra muestra sin hacer distinción en relación a la naturaleza histológica de la lesión, se identificaron lesiones polipoideas en 432 sujetos (38.3 %), con un predominio mayor en hombres (49.8 %) que en mujeres (30.6 %) apreciándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

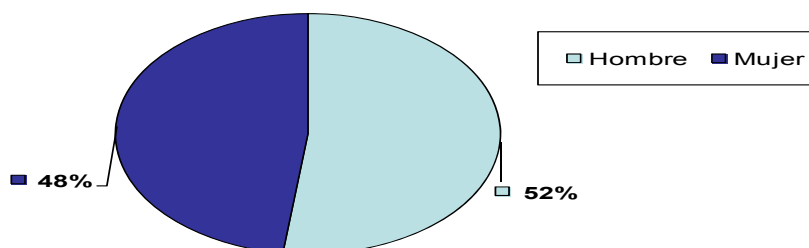


Figura 17. Distribución de los pólipos según sexo (frecuencia relativa).

La mayoría de pacientes con pólipos tenía un único pólipo (51.1%), el 40.5% tenía entre 2-4 pólipos, y el 8.5% tenía más de 4 pólipos existiendo en todos los grupos previos descritos predominio de sexo masculino encontrando

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

significación estadística en este caso ($p < 0.001$). Igualmente se observó que la proporción de pacientes con múltiples pólipos aumentaba con la edad alcanzando también diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,002$).

En las tablas siguientes (tablas 18 y 19) se aprecia la distribución de las lesiones polipoideas en función del número de pólipos y ajustado por edad de los individuos

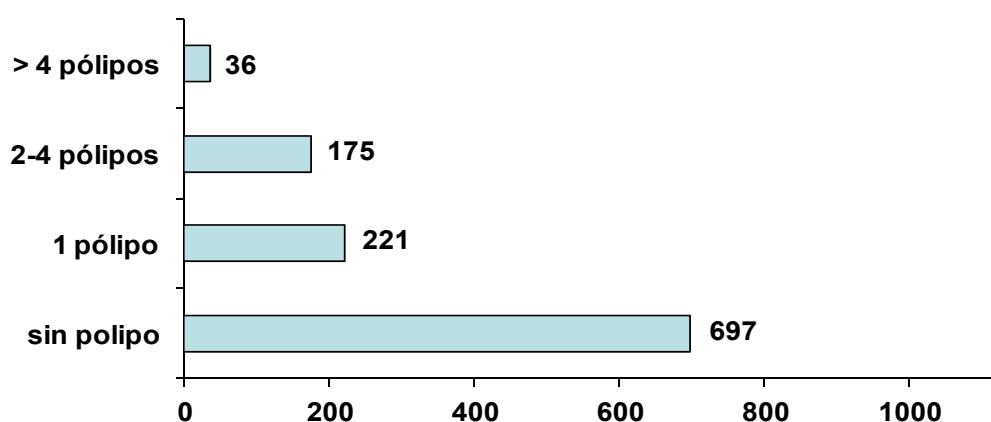


Figura 18. Distribución de la muestra según el número de pólipos extirpados

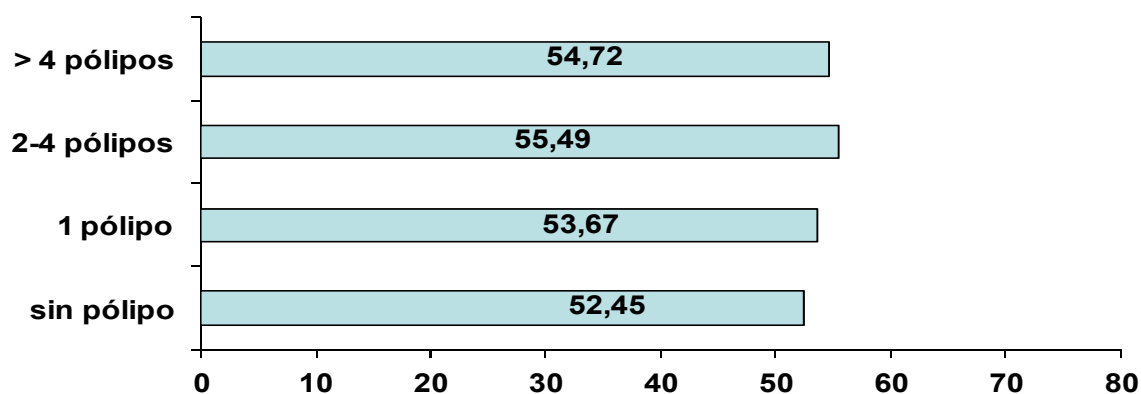


Figura 19. Distribución por edad media y número de pólipos

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

En función de la morfología de los pólipos se distinguieron cuatro subgrupos: 860 (94.4%) individuos con pólipos sésiles (0-Is de la clasificación de París), 41 (4,5%) individuos con pólipos pediculados (0-Ip de la clasificación de París) y 10 (1.1%) individuos con pólipos planos (0-IIb de la clasificación de París).

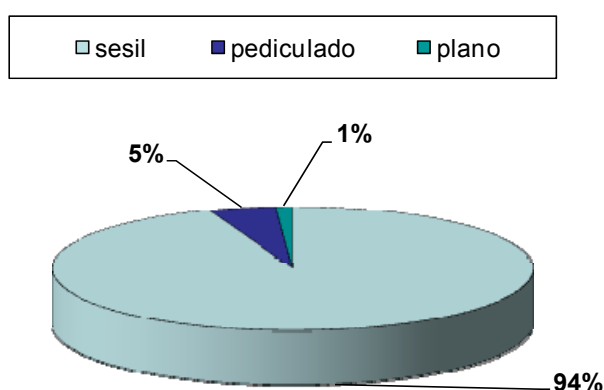


Figura 20. Distribución de los pólipos según su morfología

En la tabla 11 se exponen de forma global las lesiones colonoscópicas objetivadas en los individuos incluidos en el programa de cribado.

**EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE
CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO**

HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS	NÚMERO DE PACIENTES	
	n	%
TOTAL	1129	100%
Colonoscopia normal	697	61.7%
CCR	4	0,35%
Adenomas	325	31%
Adenomas tubulares	285	28,78%
Adenomas avanzados (AA)	85	7,52%
Adenomas tubulovelloso	65	5.75%
Adenomas con displasia severa	7	0,62%
Adenomas < 10 mm	283	25,06%
Adenomas ≥ 10 mm	42	3.72%
Pólipos hiperplásicos	152	13.46%
Lesiones serradas	13	1.1%
Miscelánea	2	0.1%

Tabla 11. Distribución muestral de las lesiones endoscópicas.

Se extirparon adenomas en 325 individuos (31%), pólipos hiperplásicos en 152 individuos (13.5%) y lesiones serradas en 13 sujetos (1.2%). En todos

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

los casos se apreció una tasa de detección mas alta en hombres que en mujeres alcanzando diferencias estadísticamente significativas ($p<0.001$).

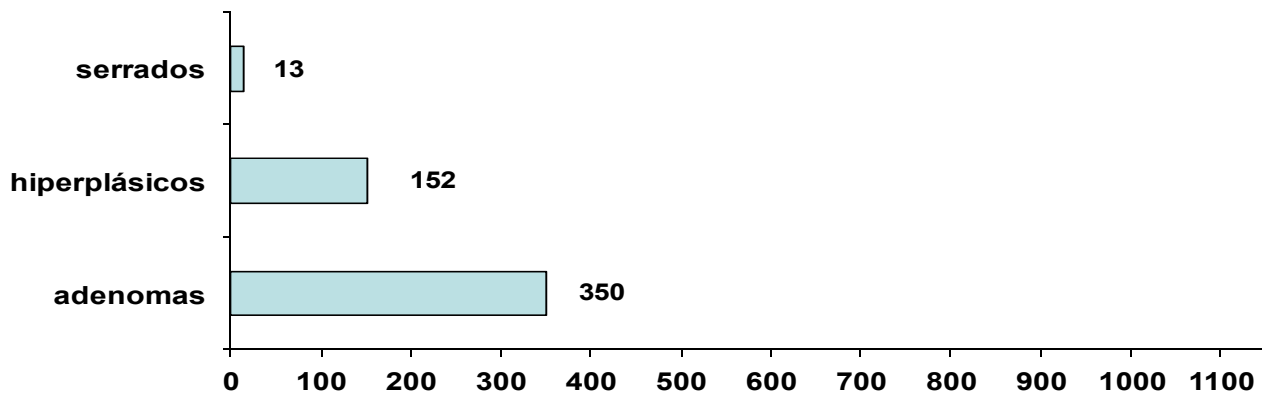


Figura 21. Distribución de la muestra según la histología del pólipo

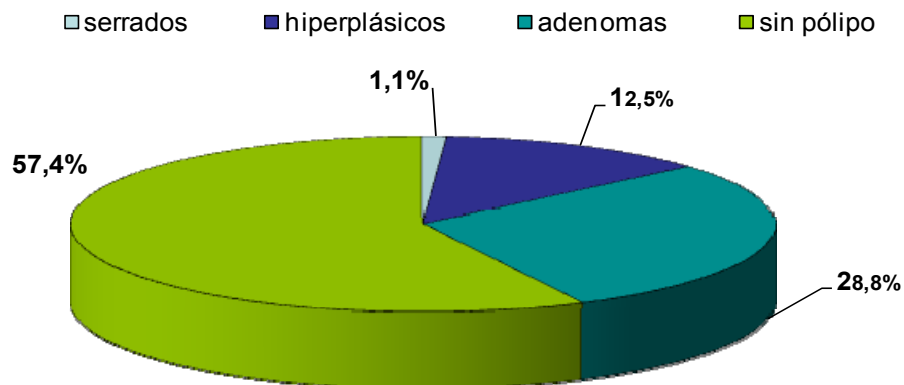


Figura 22. Distribución según el tipo de pólipo extirpado (frecuencia relativa)

6.3.2. Distribución de adenomas avanzados (AA) y neoplasias en la muestra de pacientes incluidos en el programa de cribado (GRUPO 1).

Se extirparon adenomas avanzados en 85 sujetos (7.5 %) con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (10.2 % frente al 5.8 %) y con significación estadística ($p=0.006$). En ambos sexos la frecuencia del adenoma avanzado aumentó con la edad (edad media 57.19 años; DS 9,73). (Tabla 11, figura 23).

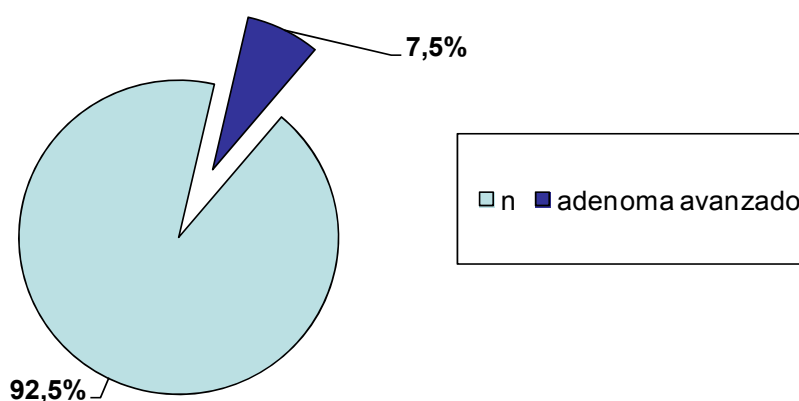


Figura 23. Porcentaje de individuos con adenoma avanzado

		Hombre	Mujer	TOTAL
AA	no	406	638	1044 (92,5%)
	si	46 (10,2%)	39 (5,8%)	85 (7,5%)
TOTAL		677	452	1129

Tabla 12. Distribución de adenomas avanzados según sexo

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

Los carcinomas fueron diagnosticados en 4 sujetos (0.3 %), siendo la tasa de detección más alta para mujeres que para hombres (0.4 % frente a 0.2 %) sin apreciar diferencias significativas. (Figura 24). La edad media de los sujetos fue de 55,75 años (rango 32-69 años; desviación típica 16.29)

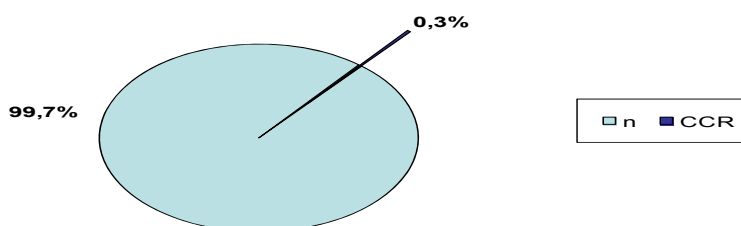


Figura 24. Porcentaje de individuos con CCR

6.3.3 Distribución de los hallazgos endoscópicos en función de los antecedentes familiares de CCR en la muestra de pacientes incluidos en el programa de cribado (GRUPO 1).

Describimos en este apartado los resultados, analizando únicamente las frecuencias de detección de adenomas avanzados, adenomas tubulovelloso, adenomas con displasia severa y neoplasias colorrectales.

6.3.3.1. Adenomas avanzados: De los 85 individuos a los que se les extirpó un adenoma avanzado 74 (87.1%) sujetos presentaban un único

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

familiar de primer grado y 11 (12,9%) referían FPG y FSG con tumor. De los que referían solo FPG, en 23 (27.1%) casos dicho familiar tenía menos de 60 años cuando se le diagnosticó el tumor. Si se estudiaban los resultados en función de la presencia de un único FPG o ≥ 2 FPG afectados, se observaron 71 sujetos (83.5%) con un FPG y 14 (16.5%) con dos o más FPG.

6.3.3.2. Adenomas tubulovellosos: De los 65 individuos a los que se extirparon adenomas tubulovelloso, 10 (21,4 %) presentaban antecedentes de FPG y FSG y 55 (84.6%) solo FPG. De estos últimos, en 15 casos (20%) el FPG era menor de 60 años cuando se le diagnosticó la lesión. En función del número de FPG afectados, 53 (81.5%) referían un único FPG y el resto dos o más.

6.3.3.3. Adenomas con displasia severa: De los 7 individuos a los que se les extirparon adenomas con displasia severa, 6 (85.7%) solo tenían FPG y 1 (14.3%) refería FPG y FSG afectados. De los individuos con FPG, en 2 casos (28,6%) éste tenía menos de 60 años en el momento del diagnóstico. En función del número de FPG con neoplasia, 6 (85.7%) tenían un solo FPG y 1 (14,3%) dos o más familiares.

6.3.3.4. Neoplasia colorrectal: De los 4 casos de CCR diagnosticados, 3 sujetos (75%) referían solo FPG afectados y 1 sujeto (25%) refería FPG y FSG afectados. Igualess resultados se hallaron si se los resultados se analizaban en función del número de FPG afectados.

**EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE
CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO**

	FPG <60	FPG > 60	1 FPG	≥ 2 FPG	TOTAL
CCR	0 (25%)	4 (25%)	3 (50%)	1	4
Adenoma avanzado	23 (12,9%)	62 (9,4%)	71 (16,5%)	14 (12,9%)	85
Adenoma tubular	80 (8,8%)	205 (5,3%)	251 (11,9%)	34 (0,4%)	285
Adenoma tubulovelloso	15 (12,3%)	50 (7,7%)	53 (29,2%)	12 (15,4%)	65
Adenoma displasia	2 (28,6%)	5 (71,4%)	6 (14,3%)	1 (14,3%)	7
Hiperplásico	44 (13,2%)	108 (9,9%)	139 (8,6%)	13 (17,8%)	152
Lesión serrada	0	13 (100%)	12 (38,5%)	1 (30,8%)	13

Tabla 13. Distribución de las lesiones según los antecedentes familiares

	Bethesda 1	Bethesda 4	Bethesda 5	Ámsterdam	TOTAL
CCR	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	0	4
Adenoma avanzado	11 (12,9%)	8 (9,4%)	21 (24,7%)	1 (1,2%)	85
Adenoma tubular	25 (8,8%)	15 (5,3%)	79 (27,7%)	1 (0,4%)	285
Adenoma tubulovelloso	8 (12,3%)	5 (7,7%)	19 (29,2%)	0	65
Adenoma displasia	0	0	1 (14,3%)	0	7
Hiperplásico	20 (13,2%)	15 (9,9%)	37 (24,3%)	0	152
Lesión serrada	0	0	5 (38,5%)	0	13

Tabla 14. Distribución de las lesiones según los criterios de CCR hereditario

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

En las tablas anteriores 12 y 13 se recogen los resultados obtenidos según los antecedentes familiares y el cumplimiento de los criterios de Bethesda o Ámsterdam.

Se ha comparado si existe significación estadística en la frecuencia de aparición de adenomas avanzados y neoplasias en función del número de familiares de primer grado y la edad de los mismos, y en función del cumplimiento o no de los criterios de CCR hereditario (tablas 14, 15 y 16). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos descritos.

	1 FPG	≥ 2 FPG	p
AA	71 (83.5%)	14 (16.5%)	0.192
CCR	3 (75%)	1 (25%)	0.425

Tabla 15. Frecuencia de AA y CCR según número de FPG.

	Bethesda 1	Bethesda 4	Bethesda 5	Amsterdam
AA	11(12,9%) p = 0.525	8(9,4%) p=0.350	21(24,7%) p=0.319	1(1,2%) p=0.894
CCR	1(25%) p = 0.771	1(25%) p = 0.705	2(50%) p =0.518	0 p = 0.289

Tabla 16. Frecuencia de AA y CCR según criterios de CCR hereditario

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

	FPG > 60 años	FPG < 60 años	p
AA	62 (72.9%)	23 (27,1%)	0.842
CCR	4 (100%)	0	0.212

Tabla 17. Frecuencia de AA y CCR en función de la edad del FPG afecto.

6.3.4. Descripción de las lesiones polipoideas extirpadas en la muestra de pacientes incluidos en el programa (GRUPO 1)

En nuestra muestra se extirparon un total de 911 pólipos. Mas de la mitad de ellos, 679 (76 %) tenían un tamaño menor de 5 mm, 167 pólipos (18.3 %) medían entre 0.5 y 0.9 cm, y 51 (5,6%) presentaban un tamaño igual o superior a 1 cm. (Figura 26).

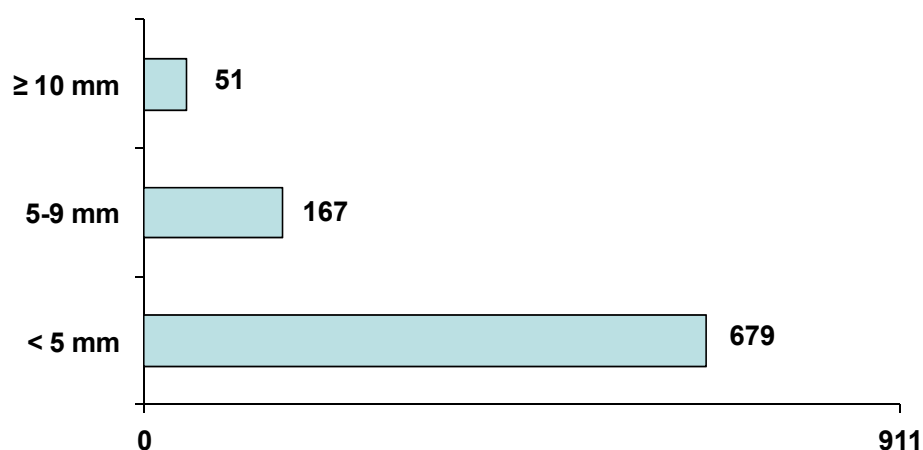


Figura 25. Distribución de los pólipos según su tamaño

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

El tamaño de los pólipos aumentaba conforme lo hacía la edad de los sujetos, con una frecuencia mayor a partir de los 40 años y con significación estadística ($p=0.01$) (tabla 17).

		tamaño del pólipo			
		1 mm	2-4 mm	5-9 mm	≥ 10 mm
Edad	21-30	0	1 (100%)	0	0
	31-40	0	28 (84,8%)	4 (12,1%)	1 (3%)
	41-50	0	216 (80,6%)	41 (15,3%)	11 (4.1%)
	51-60	12(3,4%)	260 (73%)	64 (18%)	20 (5,6%)
	61-70	2(0,9%)	147 (68,4%)	47 (21,9%)	19 (8,8%)
	>70	0	27 (71,1%)	11 (28,9)	0

Tabla 18. Distribución de los pólipos ajustada por tamaño y edad

Del total de pólipos resecados, 611(67,3%) fueron adenomas, 284(31.2%) pólipos hiperplásicos, 14(1.5%) lesiones serradas y 2(0.002%) misceláneos (un pólipo inflamatorio y un pólipo de retención) (figura 27).

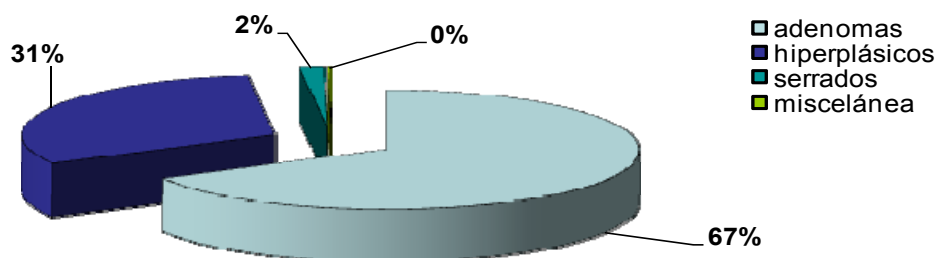


Figura 26. Distribución de los pólipos según su histología

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

En el grupo de los pólipos adenomatosos, un total de 525 (86%) mostró histología tubular y 86 (14%) mostró histología tubulovelloso (figura 28).

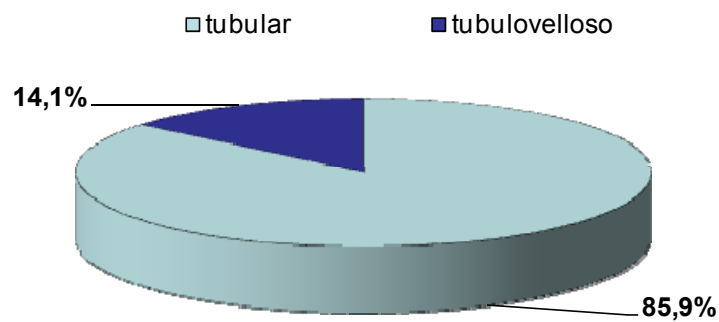


Figura 27. Distribución de los adenomas según el subtipo histológico

Del total de los 911 pólipos extirpados el 27.3 % (249) estaban localizados en el colon derecho y ciego (figura 29).

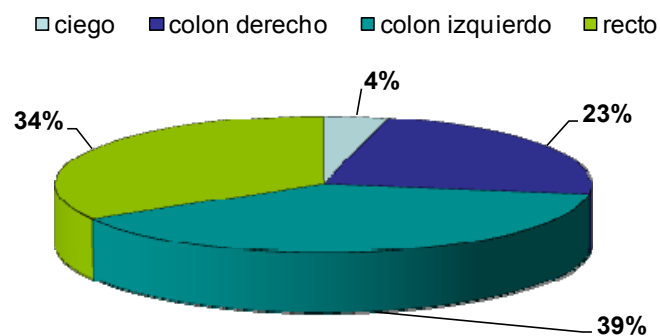


Figura 28. Distribución de los pólipos según su localización

6.3.5. Descripción de las neoplasias colorrectales detectadas en la muestra de pacientes incluidos en el programa (GRUPO 1).

Se detectaron 4 neoplasias durante el programa de cribado (0,35%). Dos de las neoplasias (50%) se localizaron en colon izquierdo, 1 (25%) en ciego y una (25%) en recto. Dos de las lesiones (50%) fueron estenosantes, la situada en recto y una localizada en el colon izquierdo.

En nuestro estudio la clasificación de los tumores por estadios según la escala TNM resultó de la siguiente forma: una neoplasia localizada en colon izquierdo y la situada en ciego (50%) correspondían al estadio I (T1N0M0 en ambos casos), la lesión localizada en recto presentaba el estadio IIIB (T3N1M0) y la otra lesión situada en el colon izquierdo correspondía al estado IIIC (T4N2M0). En ningún caso se detectaron metástasis a distancia.

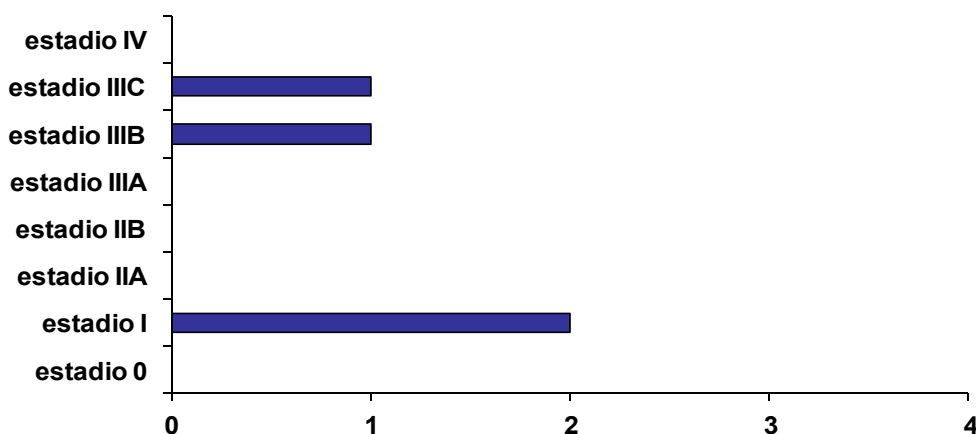


Figura 29. Distribución de las neoplasias colorrectales según estadiaje TNM

Los individuos con un tumor en mejor estadio TNM tenían una edad media de 45 años, mientras que los sujetos con enfermedad más avanzada tenían una edad media de 61 años. Destacamos que el sujeto diagnosticado a una edad mas temprana (32 años) refería antecedentes familiares que cumplían criterios de Ámsterdam para el diagnostico de Síndrome de Lynch y que el estudio genético posterior confirmó.

No se encontraron diferencias significativas.

6.3.6 Distribución y descripción de las lesiones endoscópicas en la muestra de pacientes excluidos por sintomatología (GRUPO 2).

A pesar de no cumplir los criterios de inclusión, se realizó colonoscopia diagnóstica en los 185 individuos que acudieron al programa de cribado presentando sintomatología sospechosa de origen colorrectal.

En los resultados se ha analizado únicamente la frecuencia de detección de adenomas avanzados y neoplasia colorrectal.

Un total de 119 sujetos (64,32%) eran mujeres y 66 (35,6%) hombres. Se detectaron adenomas avanzados en 18 sujetos (9,7%) con mayor predominio en hombres que en mujeres (6,48% frente a 3,24%) alcanzando significación estadística ($p=0,004$). La media de edad de diagnóstico del adenoma avanzado fue de 57,33 años (desviación típica 13,08).

En cuanto a la detección de CCR, se diagnosticaron 7 individuos con lesiones tumorales (3,7%) con predominio mayor en las mujeres (2,7% frente a 1,08%) sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,689$). La

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

edad media de diagnóstico de la neoplasia fue de 62,43 años (desviación típica de 17,057).

De las 7 lesiones, 3 (42,8%) se localizaban en recto, 3 (42,8%) en el colon izquierdo y 1 (14,2%) en el colon derecho.

Según la clasificación TNM, un individuo (14,2%) presentaba un carcinoma in situ (TisNoM0), 2 individuos (28,5%) presentaban tumor en estadio I (T1N0M0 y T2N0M0), uno (14,2%) en estadio IIIc (T3N0M0) y otros dos (28,5%) en estadio IV (T3N0M1).

En las tablas 18 y 19 se exponen los porcentajes de distribución de ambas lesiones y en la figura 25, la distribución según el estadio TNM.

	ADENOMA AVANZADO	TOTAL
SEXO Mujer	6 (5%)	119
Hombre	12 (18,2%)	66
TOTAL	18 (9,7%)	185

Tabla 19. Distribución de los adenomas avanzados ajustada por sexo

	CCR	TOTAL
SEXO Mujer	5 (4,2%)	119
Hombre	2 (3%)	66

Tabla 20. Distribución de las neoplasias ajustada por sexo

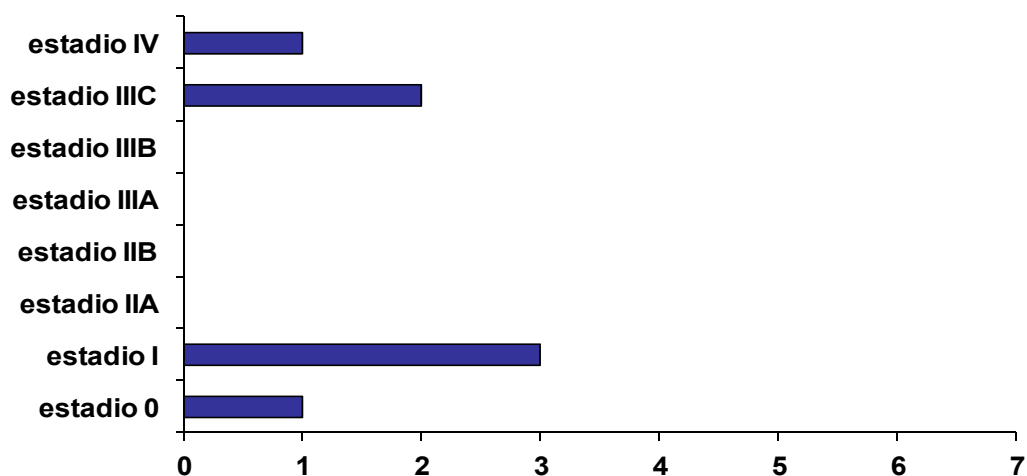


Figura 30. Distribución de las neoplasias según estadiaje TNM

El sujeto diagnosticado de CCR a una edad más temprana (46 años) presentó la lesión en estadio menos avanzado (carcinoma in situ), empeorando el estadio a partir de los 60 años.

No se encontraron diferencias significativas.

6.4 DESCRIPCIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LESIONES ENDOSCÓPICAS EN LA MUESTRA DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL PROGRAMA (GRUPO 1) DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO A 5 Y 8 AÑOS

En el esquema siguiente se describe el seguimiento realizado a la población incluida en el programa de cribado, a los 5 y 8 años de la colonoscopia inicial en función de los hallazgos endoscópicos de la misma y de los antecedentes familiares de CCR.

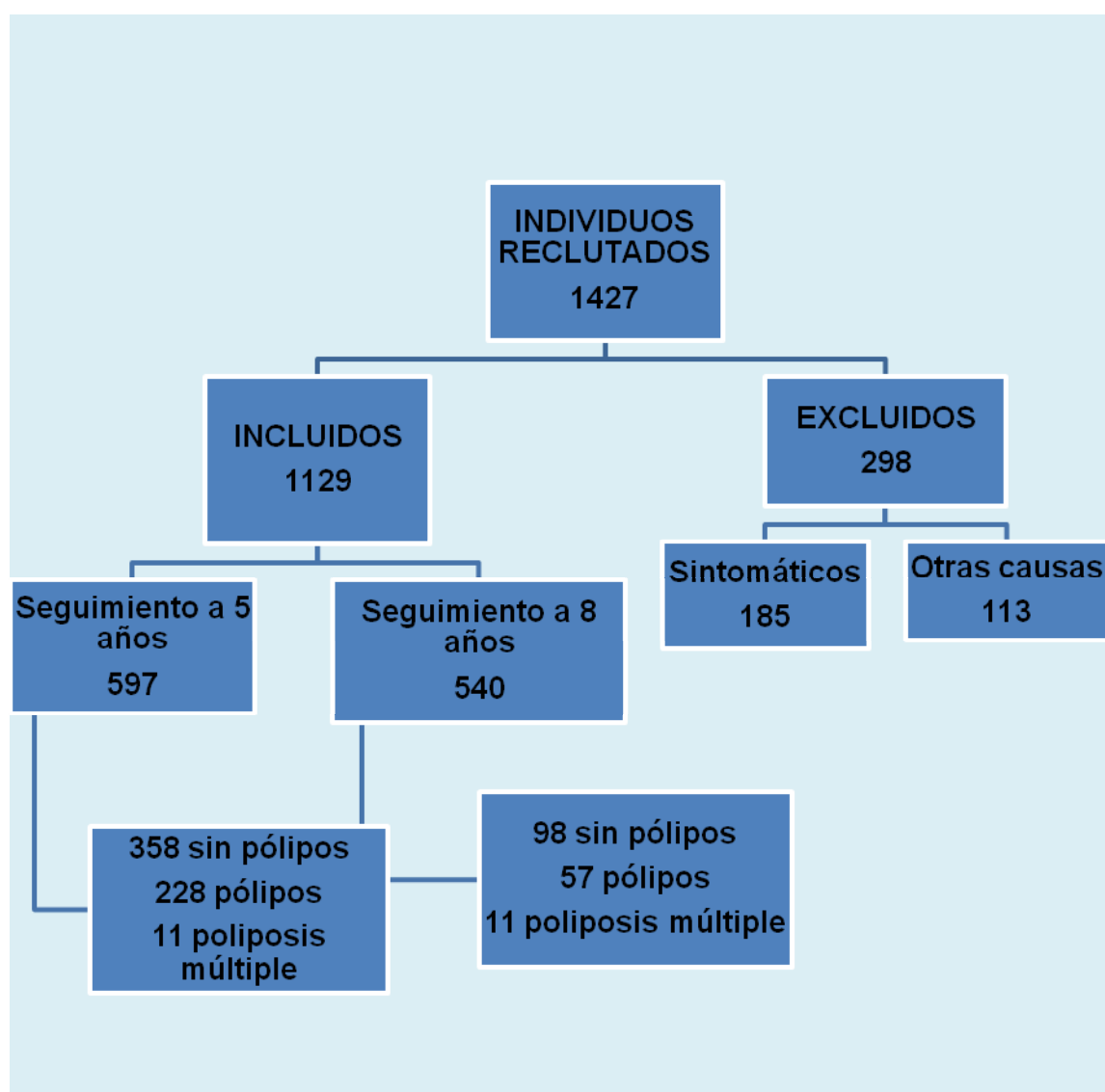
Los pacientes diagnosticados de CCR fueron remitidos para tratamiento al Servicio de Cirugía General. Los sujetos en los que no se detectaron lesiones y/o presentaban pólipos hiperplásicos se les remitió para vigilancia por el médico de atención primaria. Los individuos a los que se les extirparon adenomas, lesiones serradas y/o adenomas avanzados se les derivó para seguimiento en la consulta de alto riesgo de cáncer colorrectal (CAR) creada a tal efecto.

De igual manera los sujetos que cumplían criterios de Bethesda o Ámsterdam de sospecha diagnóstica de CCR hereditario o presentaban formas de poliposis múltiple, fueron remitidos a la Unidad de Consejo Genético para la realización de los estudios genéticos y/o moleculares pertinentes según el caso.

El tamaño muestral en el periodo de seguimiento posterior a 5 años, disminuyó de forma notable. Debemos reseñar que durante dicho periodo, la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid llevó a cabo una

reorganización de las áreas de salud, de forma que los individuos que ya no pertenecían a nuestra área de salud, tuvieron la opción de seguimiento por su especialista de Digestivo de zona. Otras causas de pérdida de sujetos de la muestra incluyen las defunciones y causas desconocidas.

Figura 31. Flujograma de reclutamiento y seguimiento de los sujetos participantes en el programa de cribado



6.4.1 Descripción de la muestra y de las lesiones diagnosticadas a los 5 años del inicio del programa

Un total de 597 sujetos fueron objeto de seguimiento a los 5 años del inicio del cribado mientras que 532 (47,1%) individuos se perdieron durante el seguimiento. Del total de sujetos con seguimiento, 351 (58,8%) fueron mujeres y 246 (41,2%) eran hombres. La edad media de los individuos fue de 53,45 años (rango 22-79; desviación típica 9,341).

Se realizaron colonoscopias de revisión a los 597 sujetos siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas establecidas de vigilancia de pólipos y de población de riesgo aumentado/alto de CCR. Se clasificó a los individuos, en función de los hallazgos endoscópicos: 358 (59,96%) sujetos no presentaron lesiones en las colonoscopias de revisión, a 228 (38,19%) individuos se les extirparon pólipos y 11 (1,84%) sujetos fueron diagnosticados de distintas variantes de poliposis múltiple, observándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En los resultados que exponemos a continuación se excluyen los pacientes diagnosticados de poliposis múltiple. Se clasificaron las lesiones endoscópicas detectadas en pólipos hiperplásicos, adenomas de bajo grado (ABG), adenomas avanzados (AA), lesiones serradas y cáncer de intervalo.

De los 228 individuos en los que se detectaron pólipos, 201 (81,4%) presentaron adenomas de bajo grado, 30 (12,1%) pólipos hiperplásicos, y 16 (6,5%) adenomas avanzados. No se detectó ningún caso con lesiones serradas

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

o con neoplasia colorrectal. (tabla 20 y figura 32)

	Frecuencia	Porcentaje
Perdidos	582	47,1%
Seguimiento	597	52.87%
Colonoscopia normal	358	59,96%
Pólipo	228	38,19%
Poliposis múltiple	11	1,84%
Poliposis MUTYH	1	0.16%
Poliposis atenuada	8	1.34%
Poliposis serrada	2	0.33%

Tabla 21. Distribución de los hallazgos endoscópicos a los 5 años

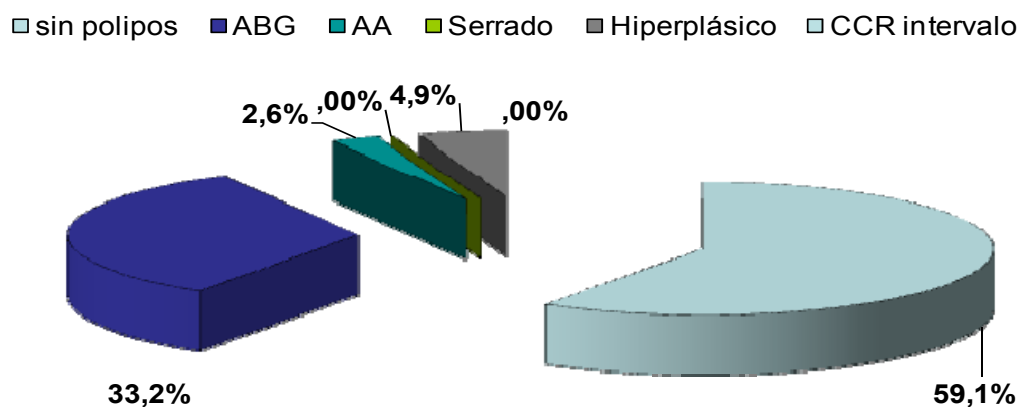


Figura 32. Distribución de las lesiones endoscópicas en el seguimiento a 5 años.

De los 532 sujetos perdidos durante el seguimiento, 338 (63,53%) lo fueron por pertenecer a un área de salud distinta a la de nuestro hospital y 194 (36,47%) lo fueron por causas desconocidas.

6.4.2 Descripción de la muestra y de las lesiones diagnosticadas a los 8 años del inicio del programa

De los 597 individuos seguidos cinco años después del inicio del programa, un total de 541 sujetos continuaron seguimiento tres años después (a los 8 años del inicio), mientras que 56 individuos se perdieron durante dicho periodo. Del total de sujetos seguidos, 375 (69,31%) no necesitaron realizarse una nueva colonoscopia teniendo en cuenta los hallazgos endoscópicos previos y los antecedentes familiares de CCR, de acuerdo a las guías clínicas establecidas de vigilancia de individuos con pólipos y/o en población de riesgo elevado/alto de CCR.

En total se realizó colonoscopia de revisión a 165 individuos, 99 (60%) mujeres y 66 (40%) hombres, con una edad media de 52,25 años (rango 30-72; desviación típica de 8,28). Excluimos en análisis de resultados, al igual que se hizo en el apartado anterior, los 11 sujetos diagnosticados de poliposis múltiple.

Se distinguieron también en este caso dos subgrupos en función de los hallazgos endoscópicos: 98 sujetos (63.2%) que no presentaron lesiones en las colonoscopias posteriores y 57(36,77%) individuos a los que se les extirparon pólipos (se excluyen los pacientes diagnosticados de poliposis múltiple).

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

De los 57 individuos en los que se detectaron pólipos, 40(88,15%) presentaron adenomas de bajo grado, 20(13,1%) pólipos hiperplásicos, y 3 (7%) adenomas avanzados. No se detectó ningún caso con lesiones serradas y se diagnosticó un individuo con cáncer de intervalo.

En la tabla 21 y la figura 31 se exponen los resultados descritos.

	Frecuencia	Porcentaje
Perdidos	56	9.39%
Seguimiento	541	90.61%
No colonoscopia	375	69.31%
Colonoscopia normal	98	18.11%
Pólipo	57	10,53%
Poliposis múltiple	11	1.84%
Poliposis MUTYH	1	0.16%
Poliposis atenuada	8	1.34%
Poliposis serrada	2	0.33%

Tabla 22. Distribución muestral de los hallazgos endoscópicos a los 8 años.

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

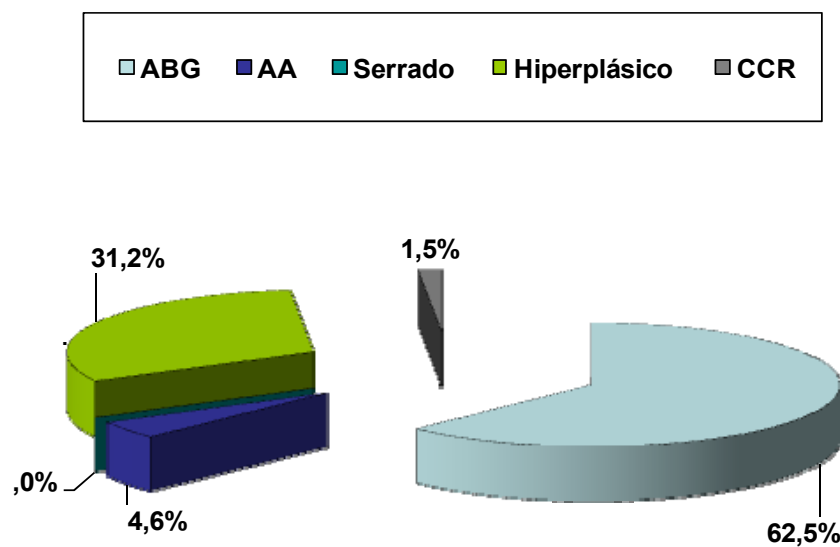


Figura 33. Distribución de la lesiones según el tipo histológico a los 8 años

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

El CCR es un problema de salud relevante por su alta incidencia, prevalencia y mortalidad lo que a su vez implica un elevado consumo de recursos sanitarios. Así mismo es una enfermedad prevenible puesto se ha demostrado que en su historia natural existen lesiones precursoras que pueden ser detectadas y extirpadas, lo que conlleva una disminución de su incidencia y mortalidad.

En los últimos años, estamos asistiendo a un profundo cambio en las estrategias de cribado de CCR (tiempos de seguimiento, identificación de nuevas mutaciones de riesgo, etc.). Además, han surgido unidades multidisciplinarias en los grandes centros hospitalarios de nuestro país, constituidas por gastroenterólogos, cirujanos, oncólogos médicos y radioterapeutas, biólogos moleculares, radiólogos, patólogos, etc. Su objetivo es ofrecer un abordaje más amplio y específico en esta enfermedad. La medicina de familia ya forma parte activa de este engranaje y constituye un eslabón importante en la prevención del CCR, y un ejemplo de ello es su participación en la elaboración y difusión en la principales guía de práctica clínica española desarrollada por la AEG-Semfyc-Cochrane el año 2009 o la elaborada por la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria.¹⁵².

La gran mayoría de casos de CCR son esporádicos, un 5% presentan alteraciones genéticas definidas y en un 20-25% de los casos existe agregación familiar sin componente hereditario identificado (CCR familiar).

Diversos estudios han demostrado un riesgo aumentado de padecer cáncer colorrectal en los sujetos de este último grupo. Todo ello, conlleva la necesidad de implementar programas de cribado o de vigilancia específicos, fundamentalmente con técnicas endoscópicas, que permitan detectar las neoplasias colorrectales en fases precoces y, por tanto, curables solo con métodos de extirpación endoscópicos. Además, la identificación de estas familias posibilita evaluar la realización de estudios genéticos posteriores según se considere pertinente. Al tratarse de una práctica médica con importantes repercusiones sociales y económicas, es imprescindible que el nivel de evidencia sea suficiente para justificar un programa de cribado de forma que se permita a los pacientes decidir, con la suficiente información, si quieren o no someterse al cribado y con qué prueba.

Debido a que la colonoscopia, técnica mayoritariamente utilizada en este grupo de riesgo, es una prueba invasiva y no exenta de complicaciones, es recomendable evaluar cuidadosamente los riesgos, los beneficios y el rendimiento potencial de la misma en esta población. En un estudio realizado en el año 2010 por Izquierdo y col en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico San Carlos, se analiza la adecuación de la solicitud de colonoscopias durante un mes. En dicho periodo, del total de 514 colonoscopias realizadas, 85 (15,95%) fueron remitidas para cribado de CCR en individuos con antecedentes familiares del tumor. Esto suponía la segunda causa más frecuente de petición de colonoscopia, solo por detrás de la

solicitud de colonoscopia para la vigilancia de sujetos con antecedentes de polipectomía. Resultados similares se han observado en otras series de distintos hospitales de la Comunidad de Madrid, lo que es indicativo del enorme impacto que supone en las agendas de endoscopia de los servicios de Aparato Digestivo el cribado de individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal.³⁷

En la población de riesgo medio, es bien sabido que el test de sangre oculta en heces en un procedimiento eficaz en el cribado del CCR. Shaukat et al⁴⁶ evalúan la utilidad del test de SOH como método de cribado de CCR, bien con carácter anual como bienal, en una muestra de más de 33000 individuos durante un periodo de seguimiento de 30 años, y observan que su efecto beneficioso sobre la mortalidad por cáncer colorrectal persiste durante el periodo de seguimiento en cualquiera de las dos formas. Dichos autores constatan que la realización de polipectomía endoscópica en ese grupo de población es el factor que condiciona realmente la reducción mantenida de la mortalidad por cáncer colorrectal en el transcurso del seguimiento. También, existe evidencia científica de que el cribado mediante sigmoidoscopia, en población de riesgo medio conlleva una reducción en la incidencia de cáncer distal en un 50%.¹⁶⁹

A pesar de la utilidad de la sigmoidoscopia, existen varios estudios, que describen el elevado porcentaje de lesiones localizadas proximales al ángulo esplénico, es decir, más allá del alcance de una sigmoidoscopia. Dicho

porcentaje oscila entre un 30-50%, por lo que se recomienda claramente la elección de la colonoscopia como prueba de cribado, con respecto a la sigmoidoscopia¹⁵⁵⁻¹⁶¹,

Más recientemente, en el año 2013, Nishihara et al⁴⁷ en un estudio multicéntrico que incluye más de 88.000 individuos con un seguimiento de 22 años, compara los resultados obtenidos entre la realización de una técnica endoscópica de cribado de CCR frente a no realizar ninguna. Observan que la práctica de cualquiera de las dos técnicas endoscópicas se asocia con una menor incidencia de cáncer colorrectal distal, mientras que sólo la colonoscopia aporta además una menor incidencia de cáncer de colon proximal, aunque la reducción era moderada. Así mismo aprecian que la colonoscopia de cribado y la sigmoidoscopia conllevan en el seguimiento menor mortalidad por cáncer colorrectal, mientras que únicamente la colonoscopia se relaciona con una menor mortalidad por cáncer de colon proximal. Todos los estudios referidos han sido realizados en población de riesgo medio. A pesar de ello, parece razonable pensar que sus resultados puedan ser concordantes en el cribado de CCR en la población de riesgo aumentado y/o alto.

En nuestra cohorte el 27,3% del total de pólipos extirpados, el 25% de los cánceres diagnosticados y el 26% de los adenomas avanzados resecados, se han localizado en el colon derecho por lo que se no se habrían detectado si solamente se hubiese realizado una sigmoidoscopia. Este porcentaje es considerable y corrobora la utilización de la colonoscopia como técnica de

cribado en este grupo poblacional.

Aunque la evidencia disponible con respecto a la colonoscopia es notoria, un reciente estudio de Quintero et al⁵⁷ demuestra la utilidad del análisis seriado de sangre oculta en heces inmunológico anual en la detección de neoplasia avanzada en personas con antecedentes familiares de primer grado de CCR. Ello puede suponer una nueva estrategia a tener en cuenta en el cribado de esta población, aunque son precisos mas estudios que avalen esta propuesta.

La mayoría de los estudios realizados acerca del cribado de CCR en población de riesgo alto/aumentado son descriptivos y de análisis de series de casos. Son trabajos con tamaños muestrales dispares, cuyos resultados no se acompañan de medidas de precisión en muchos casos, en los que no se suelen contrastar las diferencias encontradas y en la mayoría no se especifica el método de recogida de la historia familiar. Por ello, no se puede descartar la posibilidad de haber incluido pacientes con síndrome hereditario; además varios de ellos son retrospectivos, lo que puede alterar la significación estadística, al incrementar los sesgos de información y selección.

Tampoco existe unanimidad en cuanto a la pauta de vigilancia de esta población, en las recomendaciones propuestas por distintas guías y documentos de consenso. Estas diferencias afectan tanto a los intervalos de vigilancia, el procedimiento de cribado a utilizar, así como al seguimiento según las características de los antecedentes familiares de CCR.

**EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE
CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO**

Antecedentes familiares	AEG- Semfyc- Cochrane 2009*	NCCN 2013**	ACS 2014***	Red cribado 2014****
	Inicio de la pauta de cribado y periodicidad de la colonoscopia			
1 FPG < 50 años	No especifica (NE)	40 años ó 10 antes del caso más joven/ 3-5 años	NE	NE
1 FPG > 50 años	NE	50 años ó 10 antes del caso más joven/ 5 años	NE	NE
1 FPG < 60 años	40 años ó 10 años antes del caso más joven/ 5 años	NE	40 años ó 10 años antes del caso más joven/ 5 años	40 años ó 10 años antes del caso más joven/ 5 años
2 FPG cualquier edad	40 años ó 10 años antes del caso más joven/ 5 años	40 años ó 10 años antes del caso más joven./ 3-5 años	40 años ó 10 años antes del caso más joven/ 5 años	40 años ó 10 años antes del caso más joven/ 5 años
1 FPG > 60 años	40 años/ 10 años. SOHi 1-2 años ó sigmoidoscopia /5 a.	NE	40 años/ 10 años SOHi 1-2 años/ sigmoidoscopia /5a.	Cribado poblacional
1 FPG con adenoma avanzado	NE	50 años. Vigilancia: según hallazgos	NE	NE
1 FSG < 50 años	NE	50 años. Vigilancia según hallazgos	NE	NE
1 FSG	Cribado poblacional	NE	NE	NE
2 ≥ FSG	40 años/ 10 años. SOHi 1-2 años ó sigmoidoscopia /5 a.	NE	40 años/ 10 años SOHi 1-2 años/ sigmoidoscopia /5 a.	NE
FTG	Cribado poblacional	NE	NE	NE

*Tabla 22. *Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Barcelona: AEG-Semfyc- Centro Cochrane Iberoamericano; 2009⁴⁸ **NCCN Guidelines TM. Colorectal Cancer Screening. Version 1.2013.¹⁴³ ***Colorectal Cancer Prevention and Early Detection. ACS. 2014.¹²² **** Documento de consenso. Red de programas de cribado de cáncer. 2014¹⁴²*

En la tabla anterior se recogen las pautas de cribado propuestas por la Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano en 2009, el National Comprehensive Cancer Network en 2013, la American Cancer Society en 2014 y la Red española de cribado en 2014.

En el presente estudio se analizan los resultados obtenidos a partir de 1129 individuos a los que se les ha realizado colonoscopia en el contexto de un programa de cribado de CCR dirigido a población de riesgo elevado y alto riesgo e implantado en la Comunidad de Madrid durante el periodo 2005-2009.

En la población estudiada se detectan 4 cánceres colorrectales invasivos (0,4%) con una edad media de 55,75 años (rango 32-69 y desviación típica 16,29). Dos de los cánceres (50%) se diagnosticaron en un estadio localizado (estadio I de la clasificación TNM), y los otros dos en estadio avanzado (IIIB y IIIC) Si comparamos el porcentaje de CCR detectados en nuestra cohorte con los datos publicados del estudio multicéntrico de Quintero y col¹³⁵ en población de riesgo medio, los resultados son similares en ambos casos (0,4% vs 0,5%) Aunque el número de casos de CCR es reducido y no es posible establecer comparaciones significativas entre los dos trabajos, si se constata en nuestro estudio que la edad media de presentación del CCR es menor (55,75 años (rango 32-69; desviación típica 16,29) con respecto al de Quintero y col. (edad media de 59.2±5.5 años. A pesar de que no pueden establecerse comparaciones, este dato puede confirmar en nuestro entorno la evidencia

clínica de que en este grupo poblacional de riesgo elevado las lesiones neoplásicas aparecen a una edad más temprana.

La frecuencia de detección de CCR en otras series realizadas en población de riesgo alto/aumentado es variable. En el año 2005 la Agencia Laín Entralgo publica una revisión bibliográfica sistemática sobre la eficacia del cribado de cáncer colorrectal en sujetos asintomáticos con antecedentes familiares de CCR o adenomas¹⁵³. Evalúan los resultados endoscópicos observados en 10 estudios que habían realizado programas de cribado con colonoscopia a dicho grupo poblacional. Describen que en los trabajos de Luchtefeld et al¹⁵⁴ y Guillem et al¹⁵⁵ no se describe ningún caso de CCR, mientras que en el resto de los estudios revisados encuentran porcentajes variables, entre el 0,8% y el 10,8%¹⁵⁶⁻¹⁶³ aunque la mayoría sitúan sus cifras en torno a 2-3%. En nuestro estudio el porcentaje es menor (0,4) que el observado en dichos trabajos.

Es bien conocida, tras la publicación del clásico estudio de 1990 del grupo de Winawer¹¹¹ la eficacia de la polipectomía como técnica de prevención de CCR. Esta eficacia ha sido refrendada posteriormente por Muller et al¹¹³ en 1995 y por Zauber et al en un reciente trabajo¹³⁴. Si la polipectomía constituye una técnica que reduce la incidencia y mortalidad de CCR, es lógico pensar entonces que la identificación de pólipos colorrectales es también una forma indirecta de prevención de la neoplasia.

Las lesiones más comunes detectadas en nuestra muestra han consistido en pequeños adenomas tubulares únicos. La frecuencia de lesiones adenomatosas observada ha sido del 28% acorde con la descrita en otros estudios, con valores que oscilan entre el 10 y 63,3% ¹⁵⁶⁻¹⁶³ según los casos, y similar a otros estudios realizados en población de riesgo medio. ^{133,164} Esta heterogeneidad en las cifras puede deberse a las diferencias metodológicas entre los distintos trabajos y a la selección de los sujetos llevada a cabo en cada uno de ellos.

Con respecto al tamaño de las lesiones polipoideas, es bien sabido que el riesgo de malignización de un adenoma varía en función de su diámetro y que es mayor conforme aumenta el tamaño de las lesiones, oscilando desde el 0.29% cuando el tamaño es menor de 10 mm, hasta un 10.2% en el caso de pólipos de 30 mm o más. ¹³⁹ En varios estudios, que describen el tamaño de las lesiones detectadas, la mayoría de las lesiones tienen un diámetro inferior a 1 cm (85%-100% según serie). Resultados similares se han registrado en nuestro estudio donde de los 911 pólipos extirpados únicamente 51 (5,6%) presentaban un tamaño superior o igual a 10 mm y un total de 693 lesiones (76%) medían menos de 5 mm. En nuestro caso además se observó que el tamaño era mayor conforme aumentaba la edad del individuo con significación estadística. ($p=0,01$). Fijándonos en los pólipos adenomatosos, en nuestra población la mayoría de los individuos (25,1%) tenían adenomas menores de 10 mm y solo en 42 casos (3,7%) los adenomas extirpados medían 10 mm o más.

Estos hallazgos están en consonancia con los apreciados en otros estudios dirigidos a población de alto riesgo¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

Respecto a la relación entre las lesiones detectadas y el número de familiares afectados por la enfermedad, en nuestra serie se han diferenciado tres grupos en función del número de FPG afectos, la edad de presentación del tumor en el FPG y el cumplimiento o no de los criterios de sospecha de CCR hereditario. Estos grupos corresponden a: 1. existencia de uno o más FPG afectos; 2. edad mayor o menor de 60 años en el FPG y 3. cumplimiento de los criterios de Bethesda 1,4,5 o criterios de Ámsterdam.

En nuestro estudio, se ha observado mayor frecuencia de individuos con lesiones polipoideas o neoplasia, cuando solo referían un antecedente FPG.

Así mismo se ha observado un mayor número de individuos con lesiones endoscópicas, en el caso de que el FPG tuviera más de 60 años en el momento del diagnóstico del tumor. No se ha alcanzado significación estadística en ninguno de los grupos analizados, excepto en el número de individuos con lesiones serradas, que ha resultado superior en individuos con FPG menor de 60 años ($p=0.02$). Estos resultados difieren de los descritos en un estudio reciente de Schoen et al⁴⁸ realizado en población de riesgo aumentado/alto, en el que los individuos con dos o más FPG afectos, presentaban mayor número de lesiones endoscópicas.

Si analizamos los resultados de series más antiguas, que también

evalúan la frecuencia de lesiones según el número de FPG afectos, en todos los casos observan un mayor número de lesiones cuando existe más de un FPG afecto aunque solo dos presentaban significación estadística^{154,159}

Los artículos¹⁵⁴⁻¹⁵⁸ que analizan la relación entre la edad del caso índice en el momento del diagnóstico y los hallazgos de la colonoscopia en sus familiares asintomáticos, muestran resultados contradictorios. Sólo en un estudio consta que se detectan más lesiones endoscópicas en los familiares cuanto menor es la edad del caso índice, aunque sin alcanzar significación estadística.¹⁵⁴. En el resto, los resultados son dispares.

En un trabajo publicado en 2014 por el grupo de Samadder¹⁶⁴ llevado a cabo en una población de riesgo aumentado/alto de más de 125.000 sujetos, se detecta mayor riesgo de aparición de CCR en los sujetos que tienen un FPG menor de 60 años (RR 2.11) frente a los que presentan un FPG mayor de 60 años (RR1.77).

Si analizamos nuestros resultados en función de los criterios clínicos de sospecha de CCR hereditario, Bethesda y Ámsterdam, los datos son inhomogéneos. No se observa significación estadística en ningún caso, probablemente por el pequeño tamaño muestral. En este sentido, no es factible obtener conclusiones. Por otra parte, no se han encontrado series que analicen resultados para estas variables.

De especial interés en el cribado del CCR son los adenomas avanzados

(adenomas igual o mayores de 1cm, con componente vellosa o displasia de alto grado), ya que representan las lesiones precursoras inmediatas de poder evolucionar a un tumor colorrectal maligno. Un amplio estudio de Brenner et al¹⁶⁵ en población de riesgo medio, confirma el mayor riesgo de progresión a CCR de estas lesiones, que alcanza, aproximadamente el 25% a los 10 años para la población mayor de 55 años. En nuestro estudio se han detectado adenomas avanzados en el 7,5 % de los casos (85 sujetos). Esta tasa de detección es comparable a la publicada en otros estudios de cribado con colonoscopia y mucho más elevada que en cualquier estudio realizado con test fecal de sangre oculta como método de cribado.^{129,166}

La tasa de detección de adenoma avanzado es mayor en hombres (10,2%) que en mujeres (5.8%) con significación estadística ($p=0,006$). Además se constata una correlación entre el aumento en la edad y la tasa de detección de adenoma avanzado con significación estadística ($p<0.001$). Sin considerar el sexo, se observa un aumento progresivo del porcentaje de adenomas avanzados a partir del grupo de individuos de edad comprendida entre los 31-40 años (5,1%) con un pico máximo a partir de los 70 años (13.5%). Este aumento lineal se observa también si distinguimos por sexo, con diferencias estadísticamente significativas en ambos casos ($p=0,005$ en las mujeres y $p=0,11$ en los hombres). Si se comparan estos datos con los estudios en población de riesgo medio¹³³ donde la tasa de adenomas avanzados en población de más de 50 años es aproximadamente del 4.7% y del 8% en

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

individuos de más de 70 años, los resultados obtenidos sugieren que en la población de riesgo elevado las lesiones neoplásicas avanzadas aparecen a una edad más temprana. Por ello, es imprescindible evaluar clínicamente a este grupo de población e implantar las medidas adecuadas de detección precoz. Dependiendo de los recursos sanitarios disponibles, estos resultados corroboran que la edad y el sexo son criterios básicos en las recomendaciones de inicio del cribado mediante colonoscopia y que puede ser apropiado demorar la edad de comienzo en el caso de las mujeres, aunque son precisos estudios más concluyentes.

En la tabla siguiente se exponen las tasas de detección de adenomas avanzados en distintas series de programas de cribado dirigidos a población de riesgo medio realizados en distintos países.

	Subjects with adenomas (%)	Subjects with advanced adenomas (%)	Subjects with cancer (%)
German colonoscopy registry	19.4	6.4	0.9
Rex et al	25.2	9.1	0.6
Lieberman et al	36.5	9.6	1.0
Imperiale et al	—	5.2 ^a	0.6
Imperiale et al	8.7 ^b	3.5	0
Betés et al	27.9	7.2	0.5
Sung et al	20.2	9.7 ^c	0.8
Ikeda et al	25.4	1.9	0.6
Regula et al	14.0	5.0	0.9
Segnan et al	18.2	6.3	0.8

Tabla 23. Resultados de programas de cribado con colonoscopia en población de riesgo medio. Tomada de Pox et al. Gastroenterology 2012 vol 142, No 7.

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

En el presente estudio se analiza también la tasa de detección de adenomas avanzados de la población incluida en el programa (Grupo 1), con respecto a la del grupo excluido por sintomatología (Grupo2) y también con la tasa de adenomas avanzados diagnosticados de manera global en la Unidad de Endoscopia del Servicio de Aparato Digestivo durante un mes elegido de forma aleatoria aunque excluyendo aquellas colonoscopias remitidas para cribado de CCR por antecedentes familiares.

En la tabla siguiente se recogen los resultados.

	Grupo 1	Grupo 2	Unidad de Endoscopia	p
n	1129	186	646	0,493
tasa de adenoma	7.5%	9.5%	7.1%	
avanzado %				

Tabla 24. Porcentaje de adenomas avanzados en función de los distintos grupos de población.

Según se aprecia, la tasa de detección de adenomas avanzados es más elevada en el grupo de población sintomática (9,5%) con respecto a los otras dos cohortes aunque en ningún caso se alcanzó diferencia estadísticamente significativa.

EVALUACIÓN DE LA COLONOSCOPIA COMO METODO DE CRIBADO DE CANCER COLORRECTAL EN POBLACION DE RIESGO AUMENTADO/ALTO

La aplicación de programas de cribado en población de riesgo elevado/alto, el avance técnico de los endoscopios (magnificación, alta definición, cromoendoscopia...) y la implantación de criterios de calidad de las colonoscopia han permitido en los últimos años mejorar e incrementar el diagnóstico de los adenomas avanzados.

En síntesis, se puede aseverar, según la gran mayoría de los estudios analizados y los datos de nuestro trabajo, que la colonoscopia está indicada en el cribado de la población que tiene antecedentes familiares de primer grado con CCR. Es evidente la frecuencia de adenomas avanzados en esta población y la colonoscopia permite, además de detectar las lesiones, extirparlas mediante polipectomía.

En cuanto a la edad de comienzo del cribado, la mayoría de los artículos coincide en la necesidad de iniciarlo a edades más tempranas que en la población de riesgo intermedio. De manera general se sugiere como más apropiado el inicio a partir de los 40 años, puesto que no es frecuente la detección de CCR en sujetos menores de esa edad y, aunque el pico máximo de detección se sitúa en edades más avanzadas, existe un porcentaje importante de adenomas en sujetos menores de 50 años. En nuestro estudio se ha observado con significación estadística ($p > 0.001$), que la frecuencia de adenomas en los individuos aumenta conforme lo hace la edad, apreciándose mayor frecuencia a partir de los 35 años con un franja de edad de máxima frecuencia entre los 45-49 años (18,7%).

Las complicaciones derivadas de la técnica endoscópica constituyen un factor primordial en todo programa de cribado puesto que se pone en riesgo a sujetos asintomáticos. En nuestro estudio se ha observado una tasa de complicaciones de 0,8/1000 colonoscopias en concordancia con los datos registrados en otras series¹⁵⁰. El principal factor de riesgo para el desarrollo de una complicación es la polipectomía. En nuestro caso se registró una única complicación secundaria a la polipectomía endoscópica (hemorragia postpolipectomía) que resultó grave y requirió hospitalización e intervención quirúrgica. Por lo tanto, en este estudio la tasa de complicaciones graves ajustada para colonoscopias con polipectomía fue de 2,31/1000 en comparación con 0,8/1000 referida previamente para las colonoscopias diagnósticas. Los factores de riesgo de la polipectomía son concordantes con los descritos en diferentes series.^{132,150,168,169}

La tasa de complicaciones debe tenerse en cuenta a la hora de ofrecer colonoscopia de cribado a los pacientes de edad avanzada y/o alta comorbilidad.

La calidad técnica de la colonoscopia se ha convertido en un factor primordial durante los últimos años, y más concretamente en la colonoscopia de cribado. En la actualidad se considera, un factor determinante en los programas de cribado de cáncer colorrectal realizados mediante una técnica endoscópica. Cuando se realiza correctamente y se utiliza sedoanalgesia, la colonoscopia es una técnica segura, fiable y bien tolerada. Si se realiza la

exploración con los criterios de calidad establecidos (tabla 10), se puede pautar una vigilancia del individuo de acuerdo a las guías de consenso definidas con una seguridad razonable. La efectividad de la colonoscopia depende de la correcta visualización de todo el colon, de la aceptación del procedimiento por parte del individuo y de la capacidad para realizar la exploración por parte del endoscopista. Por tanto, la preparación del colon y todo aquello que mejore la tolerancia del paciente, unido a la experiencia técnica del explorador son factores decisivos en la calidad y el coste de la técnica. En manos expertas, la colonoscopia tiene un reducido número de complicaciones y una excelente relación entre coste y efectividad, fundamentalmente cuando se añade la resección de pólipos o cualquier tipo de tratamiento que evite una intervención quirúrgica.

La realización de colonoscopias de cribado de calidad es una manera de asegurar una alta tasa de detección de adenomas, adenomas avanzados, neoplasias colorrectales y el llamado “cáncer de intervalo”. Esta entidad se define como la aparición de CCR entre períodos de cribado, en el contexto de una vigilancia adecuada en función de las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Su frecuencia se ha estimado entre 0 y 6 casos por cada 1.000 pacientes tras una colonoscopia previa sin lesiones o con resección completa de las mismas.¹⁷¹⁻¹⁷³ Se han postulado distintas teorías en su origen, como la presencia de un adenoma residual en la base de lesiones resecadas previamente, lesiones surgidas de novo o lesiones no visualizadas previamente

(especialmente lesiones serradas más difíciles de identificar por su morfología plana y localización en el colon proximal).¹⁷³⁻¹⁷⁶ La posibilidad de aparición de este tipo de lesión justifica, por sí misma, el cumplimiento de los criterios de calidad de la exploración¹⁷⁷.

En nuestro estudio han podido ser evaluados todos los criterios de calidad de la colonoscopia definidos en la tabla 9, excepto la tasa de detección de adenomas y el tiempo de retirada del endoscopio. A pesar de ello, los resultados objetivados confirman que las colonoscopias realizadas durante el programa de cribado cumplían criterios de calidad, registrándose un único caso de cáncer de intervalo en los 541 individuos que han mantenido vigilancia en la consulta de alto riesgo a los 8 años de seguimiento de la cohorte (1,84 casos/1000 colonoscopias).

El nivel de cumplimiento del programa de cribado no ha sido analizado en nuestro estudio, aunque en las series publicadas en población de riesgo alto es mayor que las aportadas por las revisiones sistemáticas que abordan el cribado en población general. Este hecho puede ser debido a que los familiares de pacientes con CCR son más susceptibles frente a la enfermedad y su nivel de participación puede ser mayor como consecuencia de esta preocupación.

Con respecto al coste efectividad del cribado del cáncer colorrectal, todos los estudios de la revisión de la Agencia Laín Entralgo, referida anteriormente¹⁵³ emplean la medida de efectividad en días y/o años de vida ganados (AVGs). Solo uno de ellos utiliza años de vida ajustados por calidad

(AVACs). Se consideraban los costes directos, pero no los indirectos, desde la perspectiva del financiador del sistema sanitario. Las estrategias consideradas fueron: SOH anual (método de guayaco), sigmoidoscopia cada cinco años, combinación de las dos anteriores, enema de bario con doble contraste cada cinco años y colonoscopia cada diez años (a los 55 y 65 años o sólo una vez en la vida). Si se compara el coste-efectividad de las diferentes estrategias de cribado de CCR frente a la alternativa de no hacer nada, todos los estudios observan que el cribado de CCR, por cualquiera de los métodos utilizados, reduce la mortalidad por esta enfermedad en adultos de riesgo medio y más de 50 años. El ratio coste-efectividad incremental para las diferentes estrategias oscila entre 10.000 y 25.000\$. Sin embargo, los autores consideran que estos resultados pueden ser demasiado optimistas y que, en los análisis de sensibilidad alternativos en que se consideran los peores escenarios de CCR, en cuanto a la historia natural de la neoplasia y la efectividad del tratamiento, se obtenían ratios de coste-efectividad incremental en torno a 100.000\$ por año de vida ganado (AVG). Estos resultados son validos para la población de riesgo medio, lo que hace suponer que en población de alto riesgo los resultados obtenidos serían más coste efectivos.

A pesar de disponer de estrategias de prevención del CCR en la población de elevado/alto riesgo que han demostrado ser muy eficaces a la hora de disminuir la incidencia y la mortalidad por CCR, su aplicación en la práctica clínica es aún escasa. Por este motivo es primordial la creación en los

Servicios de Aparato Digestivo de consultas/ clínicas de alto riesgo (CAR) de cáncer colorrectal dedicadas específicamente a la atención de individuos con un riesgo incrementado para el desarrollo de esta neoplasia. La CAR constituye un dispositivo asistencial dirigido a atender a sujetos con un riesgo incrementado de desarrollar CCR según factores personales y/o familiares. Su objetivo es evitar la aparición de esta neoplasia o, si esto no es posible, minimizar el impacto que ello puede comportar en el pronóstico y la calidad de vida del afectado. Es importante diferenciar clínicamente las CAR de las unidades de consejo genético de cáncer convencionales fundamentalmente porque las CAR: se centran en una única neoplasia; contemplan todo el espectro de individuos con riesgo incrementado para el desarrollo de dicho cáncer, no únicamente aquellos con formas hereditarias; comprenden todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos necesarios para la adecuada prevención del CCR, y su modelo organizativo persigue un cribado poblacional de los grupos de alto riesgo.

Entre sus funciones específicas destacan: la identificación de los individuos con un riesgo incrementado de CCR; el establecimiento del riesgo de CCR de acuerdo a los factores personales, familiares y/o moleculares; la propuesta de la estrategia de cribado y/o vigilancia más adecuada en función del riesgo; la adopción de medidas de consejo genético en las formas hereditarias de CCR y adecuado apoyo psicológico; la realización de las técnicas endoscópicas pertinentes, con finalidad preventiva, diagnóstica y/o

terapéutica; la propuesta de medidas para la promoción de la salud y la prevención del CCR y neoplasias asociadas, y la indicación del tratamiento más adecuado ante la eventual aparición de una neoplasia.

Los pacientes con CCR y sus familiares requieren numerosos procedimientos endoscópicos, genéticos, radiológicos, quirúrgicos y oncológicos¹⁷⁹ por lo que es necesaria una actuación multidisciplinaria especializada (gastroenterólogos, genetistas, patólogos, radiólogos, cirujanos, oncólogos, psicólogos, pediatras, enfermeras, etc.) y coordinada con eficacia, en especial en el manejo de las formas hereditarias. Es importante recordar que la actuación clínica no sólo debe dirigirse a pacientes con CCR, sino también a la identificación y captación activa de la totalidad de los miembros de la familia del caso índice, para realizar una valoración del riesgo de cada uno de ellos y proponer actuaciones específicas de forma individualizada. Además, la centralización en una única consulta de todos los pacientes e individuos con riesgo incrementado de CCR permite su registro y favorece las actuaciones protocolizadas. En las formas hereditarias del cáncer colorrectal hay que considerar algunos aspectos asociados al mismo que no son habituales en la práctica médica convencional como los psicológicos, éticos y legales.

Las actuaciones médicas deben seguir siempre unos protocolos y someterse al consentimiento informado¹⁷⁸, especialmente en lo que se refiere a los análisis genéticos y moleculares. Por último, siempre debe haber mecanismos que garanticen la confidencialidad, la integridad y la validez de la

información registrada en una base de datos específica, sometida a estrictas normas de protección.¹⁷⁹

En nuestro caso, a partir del año 2010 se ha creado la consulta de alto riesgo de cáncer colorrectal (CAR) como respuesta a la implantación del programa de cribado en población de riesgo aumentado/alto. Constituye un método de selección de los individuos y establece unas pautas de vigilancia y seguimiento. En la actualidad en la consulta de alto riesgo, se realiza una vigilancia adecuada e integral a más de 3300 familias, aplicando los protocolos establecidos por las distintas guías y ajustados en cada caso según las circunstancias específicas de cada sujeto.

Del número inicial de 1129 individuos incluidos en la cohorte, 541 continúan en seguimiento a los 8 años en la CAR del Servicio de Aparato Digestivo. El resto de los pacientes no han vuelto a revisión al Hospital Clínico San Carlos ya que están incluidos en la actualidad en otra área sanitaria y diferente hospital de referencia. En la mayoría de los casos se ha intentado obtener la información médica pertinente a través de contacto telefónico.

De los 541 individuos del programa que han seguido vigilancia, se ha detectado un único caso de cáncer de intervalo a los 8 años de seguimiento; se han derivado 104 casos para la realización de estudios moleculares y/o genéticos y se han diagnosticado distintas variantes de poliposis múltiple en once individuos.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas tras la realización de este trabajo son las siguientes:

8.1. La elección de la colonoscopia como técnica de cribado de un programa dirigido a población de riesgo aumento/alto de CCR, realizada por endoscopistas experimentados y con criterios de calidad, permite detectar un número significativo de adenomas y carcinomas, lo que puede suponer una disminución en la incidencia y mortalidad por dicha enfermedad. El rendimiento diagnóstico de la colonoscopia es mayor que la sigmoidoscopia ya que en nuestra cohorte un 25% de las lesiones detectadas se han localizado proximales al colon sigmoide.

8.2 La tasa de detección de adenomas avanzados ha sido del 7,5%. Ello supone un porcentaje mayor con respecto a la población de riesgo medio según la evidencia científica disponible, que es del 4%. en nuestro entorno.

8.3 El sexo masculino y el aumento de la edad son factores determinantes para el aumento de la tasa de pólipos sin distinguir histología de adenomas y de adenomas avanzados observándose significación estadística en todos los casos.

8.4 El tamaño de los pólipos aumenta conforme aumenta la edad del individuo alcanzando diferencias estadísticamente significativas. La mayoría de los pólipos extirpados presenta un tamaño inferior a 10 mm

8.5 La mayoría los individuos con pólipos presentaban adenomas tubulares únicos, seguidos en orden de frecuencia por los individuos con pólipos hiperplásicos.

8.6 La calidad de las colonoscopias realizadas se ajusta a los parámetros exigidos en los programas de cribado. La tasa de complicaciones ha sido baja y relacionada con el principal factor de riesgo de las mismas que es la polipsectomía.

8.7. No se han encontrado diferencias significativas en la distribución de adenomas avanzados ni de neoplasias colorrectales en función del número de familiares de primer grado afectos, la edad de los mismos ni del cumplimiento de criterios clínicos de CCR hereditario.

8.8 La tasa de detección de CCR ha sido de 0,4%. De ellos, el 50% lo ha sido en etapas tempranas, lo que implica un mejor pronóstico.

8.9 El programa de cribado ha identificado un número considerable de individuos con criterios clínicos familiares de CCR hereditario. En este grupo de individuos se ha observado una edad media más joven que en los que no presentan dichos criterios apreciándose significación estadística. Estos individuos deben seguir unas pautas de vigilancia concretas en unidades específicas como son las consultas de alto riesgo (CAR), por su elevada predisposición a desarrollar cáncer colorrectal.

8.10 Alrededor del 46% de la población incluida en el estudio ha mantenido seguimiento en la CAR a los 5 y 8 años del inicio del programa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castells A, Marzo M, Bellas B, Amador FJ, Lanas A, Mascort JJ, et al. Clinical guidelines for the prevention of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:573---634.
2. Adan L, Alvarez-Castro A, Castells A. An approximation to familial colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:652---9.
3. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:919---32.
4. Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. *BMJ*. 2007;334:1040.
5. Referral guidelines for suspected cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2005.
6. Selvachandran SN, Hodder RJ, Ballal MS, Jones P, Cade D. Prediction of colorectal cancer by a patient consultation questionnaire and scoring system: a prospective study. *Lancet*. 2002;360:278-83.
7. Norrelund N, Norrelund H. Colorectal cancer and polyps in patients aged 40 years and over who consult a GP with rectal bleeding. *Fam Pract*. 1996;13:160-5.
8. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2005;93:399-405.
9. Alonso-Coello P, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, Hervás AJ, Viña LM, Ferrús J. Guía de práctica clínica sobre el manejo de la rectorragia (actualización 2007). *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:652-67.

10. Management of colorectal cancer. A National Clinical Guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2003.
11. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. Sadanandam, A. et al. *Nature Medicine* (2013). doi: 10.1038/nm.3175
12. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:295–308.
13. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extensions of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139(6):846-51.
14. Colorectal Cancer Classification and Cell Heterogeneity: A Systems Oncology Approach. Blanco-Calvo M, Concha Á, Figueroa A, Garrido E, Valladares-Ayerbes M. *Int J Mol Sci*. 2015 Jun 15;16(6):13610-32. doi: 10.3390/ijms160613610.
15. Personalized treatment for colorectal cancer: novel developments and putative therapeutic strategies. Akkad J, Bochum S, Martens UM. Langenbecks Arch Surg. 2015 Feb;400(2):129-43. doi: 10.1007/s00423-015-1276-0. Epub 2015 Feb 10.
16. Ashworth, T. R (1869). "A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death". *Australian Medical Journal* 14: 146–7.

17. Bettegowda C et al. Detection of circulating tumor DNA in early and late stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014 Feb 19;6 (224):224ra24. doi: 10.1126/scitranslmed.3007094.
18. deVos, T et al. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clinical Chemistry* 55:7 1337-1346, 2009.
19. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2015. 65; 87-108.
20. Karsa LV, Lignini TA, Patnick J, Lambert R, Sauvaget C. The dimensions of the CRC problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:381---96.
21. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide Variations in Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59: 366-78.
22. Lieberman DA. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:1179---87.
23. Brawley OW. Avoidable Cancer Deaths Globally. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:67---8.
24. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer Statistics, 2011 The Impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:212---36.
25. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer incidence in five continents. *IARC Sci Publ*. 2007.

26. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc>.
27. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. Lancet 2014; 383: 1490–502
28. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013; 49: 1374– 1403.
29. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
30. López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD, et al. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 3:iii76–82.
31. Borrás JM, Espinas J. Peris. Cribado poblacional del cáncer colorrectal: visión de la administración. Gastroenterol Hepatol Cont. 2008;7: 252---6.
32. Sanchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martinez C, CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 3:S30---6.
33. http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=182724&Text-p=Spain&selection_cancer=5060&Text-c=Colorectum&pYear=3&type=0&window=1&submit=%C2%A0Execute. Consultado 23 abril de 2015.

34. Defunciones según la Causa de Muerte Año 2013. 27 de febrero de 2015.
INE. INEBASE. (Consultado 1 de agosto de 2015). Disponible en:
<http://www.ine.es/prensa/np896.pdf>.
35. Cabanes A, Perez-Gomez B, Aragonés N, Pollán M, Lopez-Abente G. La
situación del cáncer en España. 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud
Carlos III; 2009.
36. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte,
2013. INE.es (consultado 23/04/2015). Disponible en:
[Http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&
L=0](Http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&L=0)
37. Programa PreveColon-Madrid (Detección precoz de cáncer de colon y
recto de la Comunidad de Madrid). 2014. Pérez-Calle JL y Valentín V
(coordinadores).
38. Encuesta de morbilidad hospitalaria 2013. Resultados nacionales.
Estancias causadas según el sexo, el grupo de edad y el diagnóstico
principal. INE.es. (consultado 23/04/ 2015). Disponible:
[http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p414/a2013/I0/&file=01008.px&typ
e=pcaxis&L=0](http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p414/a2013/I0/&file=01008.px&type=pcaxis&L=0).
39. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and *survivorship
statistics, 2012. CA Cancer J Clin* 2012; 62: 220–41.
40. Working Group. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the
late 1980s to the early 21st century: the EURO CARE study. *Int J Cancer*
2012; 131: 1649–58.

41. Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H, et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 165–73.
42. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R: EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009, 45:931–991
43. De Angelis R et al: EURO CARE-5 Cancer Survival in Europe 1999-2007 by country and age<. Results of EURO CARE-5 a population-based study. *Lancet Oncol* 2013 December 5, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546).
44. Stoffel Em, Kastrinos F. Familia Colorectal Cancer, Beyond Lynch Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1509-1068.
45. Castells A, Marzo M, Bellas B, Amador FJ, Lanás A, Mascort JJ, et al. Clinical guidelines for the prevention of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:573---634
46. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, Church TR. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369:1106-14.
47. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Rong Qian Z et al. Long-Term Colorectal-Cancer Incidence and Mortality after Lower Endoscopy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1095-105.

48. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009.
49. de Haan MC, Pickhardt PJ, Stoker J. CT colonography: accuracy, acceptance, safety and position in organised population screening. Gut 2014 ;0:1–9. doi:10.1136/gutjnl-2014-308696
50. Colorectal Cancer Prevention and Early Detection. American Cancer Society. 2014.
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003170-pdf.pdf>. American Gastroenterological Association. Early Detection of Colorectal Cancer (CRC) and Adenomatous Polyps Clinical Decision Support Tool. Gastroenterology 2014; 147:925–926.
51. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition Editors N. Segnan J. Patnick L. von Karsa. 2010.
52. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines TM). Colorectal Cancer Screening. Version 1.2013.
53. Samadder NJ, Curtin K, Wong J, Tuohy TMF, Mineau GP, Smith KR et al. Epidemiology and Familial Risk of Synchronous and Metachronous Colorectal Cancer: A Population-Based Study in Utah. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12 :2078-2084.

54. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ and Cannon-Albright LA. Population-Based family history–specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology* 2010;138:877–885.
55. The Barcelona Declaration. Improve early detection and the management of Europeans with familial colorectal cáncer. UEGF, IDCA/ESDO, IARC and GF Munich Joint CIG Workshop Barcelona, 2010.
55. Mai PL, Wideroff L, Greene MH, Graubard BI. Prevalence of family history of breast, colorectal, prostate, and lung cancer in a population-based study. *Public Health Genomics* 2010; 13 :495–503.
56. Quintero E, Carrillo M, Gimeno-García AZ, Hernández-Guerra M, Nicolás-Pérez D, Alonso-Abreu I et al. Equivalency of Fecal Immunochemical Tests and Colonoscopy in Familial Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology* 2014; 147:1021–1030.
57. El cáncer colorectal familiar en el contexto de programas poblacionales de cribado. Documento de consenso. Red de programas de cribado de cáncer. Documento disponible en: www.cribadocancer.com. 2014.
58. Balaguer F. Genética del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36 (Supl 2):73-79.
59. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and Familial Colon Cancer. *Gastroenterology* 2010; 138 :2044–2058.

60. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2014; 147:502–526.
61. Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2013 (suppl 6); 24:vi73-vi80.
62. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of european experts. *Gut* 2013;62:812–823.
63. Boland CR, Shike M. Report From the Jerusalem Workshop on Lynch Syndrome-Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2010; 139: e1–e5.
64. Song et al. Nutrients, foods, and Colorectal Cancer Prevention. *Gastroenterology* 2015;148:1244–1260
65. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009;136:65–80.
66. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011;12:5–9.
67. Brestoff JR, Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol* 2013;14:676–684.

68. Le Leu RK, Hu Y, Brown IL, et al. Synbiotic intervention of Bifidobacterium lactis and resistant starch protects against colorectal cancer development in rats. *Carcinogenesis* 2010;31:246–251
69. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1971;28:3–13.
70. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, Van den Brandt PA, Buring JE, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1471-83.
71. Steinmetz KA, Kushi LH, Bostick RM, et al. Vegetables, fruit, and colon cancer in the Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1–15.
72. Bingham SA, Day NE, Luben R, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003;361:1496–1501.
73. Schatzkin A, Mouw T, Park Y, et al. Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1353–1360.
74. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:614–626.
75. Hansen L, Skeie G, Landberg R, et al. Intake of dietary fiber, especially from cereal foods, is associated with lower incidence of colon cancer in the HELGA cohort. *Int J Cancer* 2012;131:469–478.

76. Murphy N, Norat T, Ferrari P, et al. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). PLoS One 2012;7:e39361
77. Aune D, Chan DSM, Lau R, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMJ 2011;343:d6617
78. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project: Keeping the science current. Colorectal Cancer 2011 Report: Food, nutrition, physical activity, and the prevention of colorectal cancer. Available at: http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Colorectal-Cancer-2011-Report.pdf. Accessed March 18, 2015.
79. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? Free Radic Biol Med 2010;49:1603–1616.
80. Lanza E, Yu B, Murphy G, Albert PS, Caan B, Marshall JR, et al. The polyp prevention trial continued follow-up study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and –vegetable diet on adenoma recurrence eight years after randomization. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:1745-52.
81. Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, Lasser NL, Snetselaar LG, Black HR, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA. 2006;295:643-54.

82. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, et al. The VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials* 2012;33:159–171.
83. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer*. 2008;60:131-44.
84. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2002;98:241-56.
85. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2006;119:2657-64
86. Xu X, Yu E, Gao X, et al. Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 2013;132:437–448.
87. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014;14:342–357.
88. Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:1323–1325.

89. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, Van den Brandt PA, Colditz GA, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1015-22.
90. Pereira MA, Jacobs DR Jr, Pins JJ, et al. Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults. *Am J Clin Nutr* 2002;75:848–855.
91. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer* 2012;12:159–169.
92. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008;134:388-95.
93. Paskett ED, Reeves KW, Rohan TE, Allison MA, Williams CD, Messina CR, et al. Association between cigarette smoking and colorectal cancer in the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1729-35.
94. Hooker CM, Gallicchio L, Genkinger JM, Comstock GW, Alberg AJ. A prospective cohort study of rectal cancer risk in relation to active cigarette smoking and passive smoke exposure. *Ann Epidemiol.* 2008;18:28-35.
95. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer.* 2007;120:664-71.
96. Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet.* 2007;369:1603-13.

97. Asano TK, McLeod RS. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas. Cochrane Database Syst Rev. 2004;CD004079.
98. Buchwald H. Cholesterol inhibition, cancer and chemotherapy. Lancet 1992; 339:1154-56.
99. Chan, A. Giovannucci , E Gastroenterology 2010;138:2029-2043.
100. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. Vigésima segunda edición. Disponible en: http://buscon.rae.es/draeI/SrvltConsulta?TIPO_BUS=3&LEMA=cribar.
101. Planning for the Chronically Ill. Joint Statement of Recommendations by the American Hospital Association, American Medical Association. American Public Health Association, and American Public Welfare Association. Am J Public Health Nations Health. 1947;37:1256---66.
102. Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Geneve: World Health Organization; 1968.
103. Holland WW, Stewart S, Masseria C. Policy brief: screening in Europe. Geneva: World Health Organization. European Observatory on Health Systems and Policies. 2006. Disponible en: <http://www.euro.who.int/Document/E88698.pdf>.
104. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer Statistics, 2011 The Impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin. 2011;61:212---36.

105. Castells A, Marzo M, Bellas B, Amador FJ, Lanas A, Mascort JJ, et al. Clinical guidelines for the prevention of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:573---634
106. Key TJ, Schatzkin A, Wilett WC, et al. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr*. 2006;7:187-200.
107. Guía de referencia de Prevención del Cáncer colorrectal (Actualización 2009). Disponible en: <http://www.guiasgastro.net>
108. Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Disponible en: <http://www.aegastro.es>
109. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Michael J, Gottlieb LS, et al., The National Polyp Study Workgroup. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med*. 1993;329:1977--81.
110. Winawer S, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, et al., The The National Polyp Study Workgroup. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med*. 1993;328:901---6.
111. Wilson JMG, Jungner YG. Principles and practices of screening for disease. Geneva: World Health Organisation 1968. Report n°. Public Health Paper 34.
112. Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. *Ann Intern Med*. 1995;123:904---10.

113. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of Screening Colonoscopy on Colorectal Cancer Incidence and Mortality. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:770---5.
114. Sonnenberg A, et al. Ann Intern Med 2000; 133:573-584.
115. Pignone M, et al. Ann Intern Med. 2002;137:96-104.
116. Nieto Pol E, Álvarez García AJ, Muñoz García JL. Colonoscopia en la prevención y el cribado del cáncer colorrectal. FMC. 2004;11(7):383-93.
117. Scholefield JH. ABC of colorectal cancer. Screening. BMJ. 2004;321:1004-6.
118. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. J Am Med Assoc. 2008;299(9):1027-35.
119. Colorectal Cancer Prevention and Early Detection. American Cancer Society. 2014.
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003170-pdf.pdf>.
120. Rex DK, Johnson DA , Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA , Inadomi JM. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. Am J Gastroenterol 2009; 104:739 –750.
121. American Gastroenterological Association. Early Detection of Colorectal Cancer (CRC) and Adenomatous Polyps Clinical Decision Support Tool. Gastroenterology 2014; 147:925–926.

122. Lieberman DA. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361:1179-87.
123. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000; 343:1603---7.
124. Lindholm E, Brevinge H, Haglind E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2008;95:1029---36.
125. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of bienal screening with a faecal occult blood test: Results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:846---51.
126. Quintero E. ¿Test químico o test inmunológico para la detección de sangre oculta en heces en el cribado del cáncer colorrectal? *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:565---76.
127. Van Rossum LG, VanRijn AF, Laheij AF, VanOijen MG, Fockens P, Van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology.* 2008;135:82---90.
128. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition Editors N. Segnan J. Patnick L. von Karsa. 2010.

129. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales Igualdad. 2013. Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios PAR.
<http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ResumenEjecutivoCribadoCancer.pdf>.
130. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson JA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143:844–857.
131. Kaminski MF, Polkowski M, Kraszewska E, Rupinski M, Butruk E, Regula J. A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy *Gut* 2014;63:1112–1119.
132. Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, Theilmeier A, Von Stillfried D, Schmiegel W. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2012;142:1460–1467.
133. Zauber A, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF et al. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med* 2012;366:687-96.
134. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas A et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012; 366:697-706.

135. Guía de práctica clínica de calidad en la colonoscopia de cribado del cáncer colorrectal. Grupo de trabajo AEG-SEED. Programa de calidad en colonoscopia de cribado. Edimsa.2011.
136. Moreira L. Colonoscopias de vigilancia: riesgo de neoplasia colorrectal. Gastroenterol Hepatol. 2013; 36(Supl 2): 80-85.
137. Quintero E, Alarcón-Fernández A, Jover R. Controles de calidad de la colonoscopia como requisito de las campañas de cribado del cáncer colorrectal. Gastroenterol Hepatol. 2013;36 (9): 597-605.
138. Rembacken B, Hassan C, Riemann JF, Chilton A, Rutter M, Dumonceau JM, et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Endoscopy 2012; 44: 957–968.
139. Spada C, Stoker J, Alarcon O, Barbaro F, Bellini D, Bretthauer M, et al. Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. Endoscopy 2014; 46: 897–908.
140. Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe. Fam Cancer. 2010; 9: 109---15.
141. El cáncer colorrectal familiar en el contexto de programas poblacionales de cribado. Documento de consenso. Red de programas de cribado de cáncer. Documento disponible en: www.cribadocancer.com. 2014.

142. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines TM).
Colorectal Cancer Screening. Version 1.2013
143. Stone EG, Morton SC, Hulscher ME, Maglione MA, Roth EA, Grimshaw JM, et al. Interventions that increase use of adult immunization and cancer screening services: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2002;136:641-51.
144. Edwards A, Unigwe S, Elwyn G, Hood K. Effects of communicating individual risks in screening programmes: Cochrane systematic review. *BMJ.* 2003;327:703-9.
145. Hanks H, Veitch PC, Harris MF. A rural/urban comparison of the roles of the general practitioner in colorectal cancer management. *Aust J Rural Health.* 2008;16:376-82.
146. Courtier R, Casamitjana M, Macia F, Panades A, Castells X, Gil MJ, et al. Participation in a colorectal cancer screening programme: influence of the method of contacting the target population. *Eur J Cancer Prev.* 2002;11:209-13.
147. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for Colorectal Cancer: A Targeted, Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;149:135-44.
148. Dunlop MG. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. *Gut.* 2002;51:V17-20.

149. Levin TR, Zhao W, Conell C, Seeff LC, Manninen DL, Shapiro JA, et al. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. Ann Intern Med. 2006;145:880-6
150. McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. Gastrointest Endosc. 2008;67:910-23.
151. Guía de Prevención y manejo del cáncer colorrectal en Atención Primaria. Disponible en: http://www.semergen.es/semergen/cda/documentos/guia_colon/guia/guia.pdf
152. Eficacia del cribado de cancer colorrectal (ccr) en familiares asintomaticos de casos diagnosticados de CCR o adenomas. Pruebas geneticas. Unidad de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias (UETS) IT02/2005. Agencia Lain Entralgo. Area de Investigacion y Estudios Sanitarios
153. Luchtefeld MA, Syverson D, Solfelt M, MacKeigan JM, Krystosek R, Waller J et al. Is colonoscopic screening appropriate in asymptomatic patients with family history of colon cancer? Dis Colon Rectum 1991; 34: 763-768
154. Guillem JG, Forde KA, Treat MR, Neugut AI, O'Toole KM, Diamond BE. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients Dis Colon Rectum 1992; 35: 523-529.
155. Gryska P, Cohen AM. Screening asymptomatic patients at high risk for colon cancer with full colonoscopy. Dis Colon Rectum 1987; 30 (1): 18-20.

156. Guillem JG, Neugut AI, Forde KA, Wayne JD, Treat MR. Colonic neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. *Am J Gastroenterol* 1988; 83 (3): 271-273.
157. Beaudin DJ. Results of screening first-degree relatives of patients with colorectal cancer: a community practice perspective. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 (6): 489-492.
158. Syrigos KN, Charalampopoulos A, Ho JL, Zbar A, Murday VA, Leicester RJ. Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 (5): 439-443.
159. Baker JW, Gathright JB Jr, Timmcke AE, Hicks TC, Ferrari BT, Ray JE. Colonoscopic screening of asymptomatic patients with a family history of colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 1990; 33 (11): 926-30.
160. Wu CS, Tung SY, Chen PC, Kuo YC. The role of colonoscopy in screening persons with family history of colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10 (3): 319-23. (41)
161. Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505). *Gastroenterology* 1998; 115(1): 7-12
162. Jepson R, Clegg A, Forbes C, Lewis R, Sowden A, Kleijnen J. The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4 (14).

163. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006;355:1863–1872.
164. Samadder J, Curtin K et al. Increased risk of colorectal neoplasia among family members of patients with colorectal cancer: a population-based study in Utah. *Gastroenterology* 2014;147:814–821
165. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, et al. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut* 2007;56:1585–1589.
166. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010;59:62–68.
167. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1624–1633.
168. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology* 2008;135:1899–1906, 1906 e1.
169. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med* 2009;150:849–857, W152.

170. González-Huix Lladó, Figa Francesch M, Huertas Nadal C. Criterios de calidad que deben exigirse en la indicación y en la realización de la colonoscopia. Gastroenterologia y Hepatología. Vol 33 Num 01. Enero 2010. doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.02.014
171. Guía práctica clínica de calidad en la colonoscopia de cribado del cancer colorrectal. Grupo de trabajo AEG-SEED. Programa de calidad en colonoscopia de cribado. EDIMSA. ISBN-13:978-84-7714-362-8.
172. Aranda Hernández J, Aguilar-Shea AL, Marín Gabriel JC. ¿Podemos estar tranquilos ante una colonoscopia sin lesiones? Cáncer Colorrectal de intervalo. Aten Primaria. 2011; 43:333-5.
173. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Five-Year of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. NEJM. 2008; 359:1218-24.
174. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. NEJM. 2010; 362:1795-803.
175. Bressler B, Paszat LF, Vinden C, Li C, He J, Rabeneck L. Colonoscopic miss rates for right-sided colon cancer: A population-based analysis. Gastroenterology. 2004; 127:452-6.
176. Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: A prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. Endoscopy. 2008; 40:284-90.

177. Zauber AG, Winawer SJ. High-quality colonoscopies must be an integral part of screening and surveillance programs. *Gastroenterology*. 2006; 130:620-1.
178. Gaff CL, Rogers MT, Frayling IM. Genetic counselling and consent for tumour testing in HNPCC. *Clin Genet*. 2007;71:400-5.
179. Balaguer F, Ocaña T, Garrell Inma, Ferrández A. Atención en clínicas de alto riesgo: un nuevo concepto de prevención del cáncer colorrectal. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(10):382-6